Aus der Frauenklinik der Universität Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. H. A. Hirsch

Östradiol- und Progesteronrezeptoren beim menschlichen Mammacarcinom in Zusammenhang mit verschiedenen Plasmahormonspiegeln (Östradiol, Progesteron, FSH, LH und Prolaktin)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät (Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Roland Kern
aus Tübingen

1986

Aus der Frauenklinik der Universität Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. H. A. Hirsch

Östradiol- und Progesteronrezeptoren beim menschlichen Mammacarcinom in Zusammenhang mit verschiedenen Plasmahormonspiegeln (Östradiol, Progesteron, FSH, LH und Prolaktin)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät (Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Roland Kern
aus Tübingen

1986

Dekan: Prof. Dr. J. Dichgans
1. Berichterstatter: Prof. Dr. A.E. Schindler
2. Berichterstatter: Prof. Dr. F.J. Seif

Inhaltsangabe

Seite

Liste der verwendeten Abkürzungen I

1. Einführung 1

2. Problemstellung 3

3. Material und Methoden 4

3.1. Material 4
3.2. Methoden 13

4. Patientenvorstellung 15

4.1. TNM-System 18
4.2. Histologie 20

5. Ergebnisse 20

5.1. Rezeptorbestimmung/Grenzwerte 20
5.2. Rezeptorkonzentration in Abhängigkeit vom Menopausenstatus 20
5.3. Rezeptorkombination und Menopausenstatus 21
5.4. Verteilung pos. Rezeptoren in Abhängigkeit vom Menopausenstatus 25
5.5. Nichthormonelle Einflüsse 26
5.6. Faktoren ohne Einfluß auf den Rezeptorstatus 29

6. Hormoneinfluß 31

6.1. Einzelne Plasmahormone 31
6.2. Vergleich der Hormonprofile 31

7. Diskussion 53

7.1. Hormoneinfluß 53
7.1.1. E_2 53
7.1.2. Prog 54
7.1.3. FSH 54
7.1.4. LH 55
7.1.5. Prolaktin 55
7.2. Nichthormonelle Einflüsse 56
7.3. Faktoren ohne Einfluß 56
7.4. Rezeptorenkombination und Menopausenstatus 57

8. Zusammenfassung 58

9. Literaturübersicht 59

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543903_0076

Liste der verwendeten Abkürzungen

ER	Östrogenrezeptor
PR	Progesteronrezeptor
ER+	positiver Östrogenrezeptorstatus
ER−	negativer Östrogenrezeptorstatus
PR+	positiver Progesteronrezeptorstatus
PR−	negativer Progesteronrezeptorstatus
FSM	Follikelstimulierendes Hormon
LH	Luteinisierendes Hormon
Pat.	Patientin
Konz.	Konzentration
TNM	T: Ausdehnung des Primärtumors N: regionäre Lymphknoten M: Fernmetastasen

Meinen Eltern

Mein Dank gilt Professor Dr. A. E. Schindler
Dr. R. Böhm
Dr. M. Zwirner
für ihre Unterstützung

1. Einführung

Das Mammacarcinom wird aus 2 Gründen der Gruppe der hormonabhängigen Tumoren zugeordnet. Zum einen entsteht es in Gewebe, das normalerweise durch endogene Hormone beeinflußt wird und zu dessen Entwicklung Hormone unbedingt erforderlich sind. Zum anderen kann der Verlauf der malignen Entartung häufig durch Verabreichung oder Entzug von Hormonen, in positiver und negativer Hinsicht beeinflußt werden. Die endokrinolog. Kontrolle des Wachstums und der Differenzierung der Brustdrüse erfolgt durch eine Vielzahl von Peptid- und Steroidhormonen. Die spezifische Rolle der einzelnen Hormone sowie die Art und Weise ihres Zusammenwirkens sind aber noch weithin unbekannt. Störungen des hormonellen Gleichgewichts können einerseits ein Mammacarcinom induzieren bzw. zumindest seine Entstehung begünstigen *(Mühlbock 1972, Sherman u. Korenman 1974, Stadel 1976).* Andererseits kann bei einem Teil der fortgeschrittenen Mammacarcinome durch Veränderung des hormonellen Milieus ein therapeutischer Effekt erzielt werden.
Im einzelnen sind eine Reihe unterschiedlicher hormoneller Faktoren bekannt *(Stoll 1969),* die das Wachstum des Mammacarcinoms direkt oder indirekt beeinflussen können *(Abb. 1).* Sowohl Östrogene oder Progesteron, als auch Androgene oder Caticoide ovarieller oder adrenaler Herkunft sind dazu in der Lage. Die Synthese dieser Hormone erfolgt unter Kontrolle trophischer Hypophysenhormone, welche somit indirekt das Carcinomwachstum beeinflussen können. Über die Sekretion von Prolaktin und Wachstumshormon besteht außerdem ein direkter hypophysärer Einfluß. Eine Prolaktinabhängigkeit menschlicher Mammacarcinome ist bisher nicht gesichert *(Friesen und Hwang 1973, Smithline et. al. 1975, KWA et. al. 1976),* es stimuliert aber die Induktion und das Wachstum experimenteller Mammacarcinome.
Außerdem wird eine Wachstumsbeeinflussung durch Insulin diskutiert; es induziert zumindest in Zellkulturmodellen die Proliferation von Mammaepithelien *(Turkington 1972).*
Die Brustdrüse enthält individuelle Rezeptoren für mehr als eines der Hormone. So sind neben **Östrogenrezeptoren** in einem Teil der Mammacarcinome auch Steroidhormonrezeptoren für **Progesteron** *(Terenius 1973, Horwitz und McGuire 1975, Horwitz et. al. 1975 a+b, Wittliff et. al. 1977)* **Androgene** *(Trams und Maass 1975, Persijn et. al. 1975, Poortman et. al. 1975, Wagner und Jungblut 1976)* und **Glucocorticoide** *(Horwitz et. al. 1975 a, Fazekas und MacFarlane 1977)* nachweisbar.
Unter Berücksichtigung der Erkenntnisse mit experimentellen Mammatumoren ist die hormonelle Regulation der normalen Mammazelle als ein komplexer Vorgang anzusehen. Wechselseitige Beziehungen, die bisher nur teilweise bekannt sind, bestehen zwischen den spezifischen Rezeptoren, ihren Angriffspunkten und den von ihnen ausgelösten biochemischen Veränderungen *(Abb. 2).*
So ist die Synthese des Progesteronrezeptors möglicherweise von dem intakten Östrogenwirkungsmechanismus abhängig oder durch den Östrogenrezeptor beeinflußbar. *(Freifeld et. al. 1974, Horwitz et. al. 1975 b, Faber et. al. 1976)*
Es bestehen Anzeichen, daß Progesteron und Glucocorticoide an einem gemeinsamen Rezeptor gebunden werden. *(Rousseau et. al. 1972, Goral und Wittliff 1976, Wittliff et. al. 1976)*
Die Prolaktinwirkung über das cAMP-System wird möglicherweise durch Östrogene beeinflußt *(McGuire et. al. 1974)* Testosteron wird in der Zelle zu Dihydrotestosteron metabolisiert, das nach Koppelung an seinen Rezeptor ebenso wie Östrogen in den Prozeß der genetischen Informationsrealisierung eingreift, während nichtmetabolisertes Testosteron ebenso wie Prolaktin das cAMP-System stimuliert. *(Mainwaring 1976)*

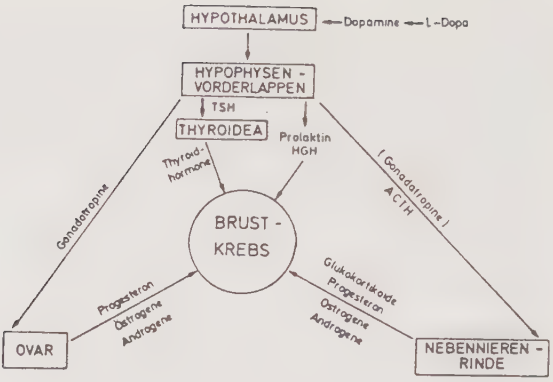


Abb. 1: Hormonelle Faktoren, die das Wachstum von Mammacarcinomen beeinflussen (modifiziert nach Stoll 1969)

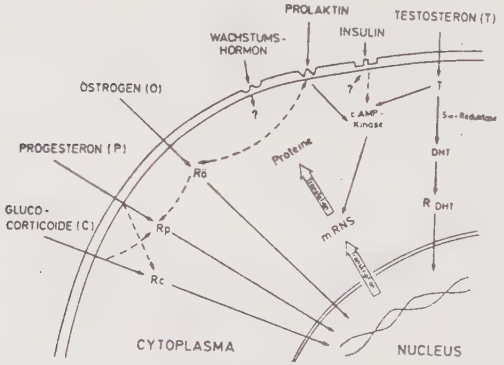


Abb. 2: Potentielle hormonelle Kontrollmechanismen in normalen und neoplastischen Mammaepithelien (modifiziert nach McGuire et. al. 1975)

2. Problemstellung

Zur Frage des Ansprechens einer hormonellen Therapie ist eine möglichst präzise Definition des endokrinen Milieus notwendig. Die Bestimmung von Östrogen- und Progesteronrezeptoren ist dabei immer bedeutender geworden. Es konnte nachgewiesen werden, daß das Ansprechen einer hormonellen Therapie vor allem von der Menge der Rezeptoren (in Femtomol) abhängig ist, nicht jedoch von Menopausenstatus, Tumorsitz, axillärem Lymphknotenbefall oder Histologie. *(Lippmann, Allegra 1980)*

Nach heutigem Wissensstand kann bei positivem Östrogenrezeptorstatus (ER) unter einer hormonellen Therapie mit einem Ansprechen zu ca. 60 % gerechnet werden. Dieser Prozentsatz erhöht sich noch, wenn zusätzlich Progesteronrezeptoren (PR) nachgewiesen werden.

Basierend auf den Untersuchungen von *Rao et. al. (1973)*, die im Uterus eine Abhängigkeit der Progesteronrezeptorsynthese vom intakten Östrogenwirkungsmechanismus nachweisen konnten, postulierten *Horwitz et. al. (1975 b)*, daß über den zusätzlichen Nachweis von Progesteronrezeptoren eine Unterscheidung in hormonsensible und hormonresistente östrogen-rezeptorpositive Tumoren möglich ist. Nur Tumore, die sowohl Östrogen – als auch Progesteronrezeptoren enthalten, werden als hormonsensibel angesehen. Das Vorhandensein von Progesteronrezeptoren wird als Anzeichen dafür gewertet, daß nicht nur der Östrogenrezeptormechanismus, sondern auch die unter Östrogeneinfluß ausgelöste Kette an biochemischen Veränderungen intakt ist:

So berichtet z. B. *H.-E. Wander (1982)* über folgende Ansprechraten auf hormonelle Therapien

ER+ PR+	73 %
ER+ PR−	24 %
ER− PR+	43 %
ER− PR−	7 %

Zur Frage der hormonellen Beeinflussung des Rezeptorstatus ist folgendes festzuhalten:

Für das Endometrium wurde nachgewiesen, daß einerseits Plasmaöstradiol sowohl den Östrogen- als auch den Progesteronrezeptorengehalt steigert *(Sarff 1971), Milgrom 1973)*. Andererseits senkt Plasmaprogesteron den Rezeptorengehalt *(Bhakoo 1977, Polow 1977)*.

Für das Brustgewebe wurde eine ähnliche Regulation wie die oben erwähnte für das Endometrium vermutet.
Die Feststellung, daß Mammacarcinompatientinnen in der Prämenopause einen niedrigeren ER-Gehalt haben, als diejenigen in der Postmenopause, gab zu der Vermutung Anlaß, daß dieser geringere Rezeptorengehalt bei prämenopausalen Patientinnen möglicherweise die Folge einer teilweisen oder sogar ganzen Besetzung der Rezeptoren durch hohe zirkulierende Plasmaöstrogenspiegel sei. Die so „maskierten" Rezeptoren würden dann zu falsch negativen Ergebnissen führen.

Spätere Arbeiten zeigen jedoch nur eine geringe oder keine Beziehung zwischen Plasmaöstrogenspiegel und gemessenem ER-Gehalt bei Brustkrebs. *(Sakai, Saez 1976; Saez et. al. 1978)*

Darüberhinaus fand *Fishman et. al. 1977* höhere E_2-Konzentration im Zyto-

plasma von rezeptorpositiven Tumorzellen, als in Zytoplasma von rezeptornegativen Tumorzellen.
Dieses Ergebnis steht im Widerspruch zu der Annahme, daß hohe Blutplasmaspiegel von E_2 zu falsch negativen ER-Werten führe!
Die vorliegende Arbeit untersucht die Frage, inwieweit das Zusammenwirken mehrerer Hormone den Rezeptorstatus beeinflußt. Dazu wurden die Plasmahormonspiegel von Mammacarcinompatientinnen am Tag vor der Operation bestimmt. Aus dem entnommenen Tumorgewebe wurde der ER und PR-Gehalt nach der Dextran-Coated-Charcoal-Methode festgelegt *(EORTC 1980)*.
Als Vergleichsgruppe dienten Patientinnen mit benignen Veränderungen der Brust.

3. Material und Methoden

3.1. Material

Ausgewählt wurden 198 Patientinnen der Universitätsfrauenklinik Tübingen mit Erkrankungen der weiblichen Brust:

102 Pat. mit benignen Veränderungen
96 Pat. mit erstmalig entdecktem Mammacarcinom ohne bisherige Behandlung.

Folgende Kriterien führten zum Ausschluß von Patientinnen:

a) hormonelle Kontrazeption oder andere Hormoneinnahmen
b) sogenannte „perimenopausale" Patientinnen, bei denen die letzte Blutung noch keine 5 Jahre zurücklag!

Die weitere Unterteilung der Patienten erfolgte in 3 Gruppen:

- prämenopausal/Follikelphase
- prämenopausal/Lutealphase
- postmenopausal

Die 96 Patientinnen mit malignen Veränderungen wurden noch weiter nach dem Rezeptorstatus unterteilt:

ER+ PR+
ER+ PR−
ER− PR+
ER− PR−

ER ≙ Östrogenrezeptor
PR ≙ Progesteronrezeptor

Somit stellt sich das untersuchte Patientengut folgendermaßen dar:

	MALIGNE			
	Follikelphase	Lutealphase	Postmenopause	n
ER+PR+	6	4	25	35
ER+PR−	2	3	13	18
ER−PR+	6	2	10	18
ER−PR−	3	5	17	25
n	17	14	65	96

n = Zahl der Patientinnen

BENIGNE			
Follikelphase	Lutealphase	Postmenopause	n
36	34	32	102

n = Zahl der Patientinnen

Tab. 1: Patientengut unterteilt nach Menopausenstatus und Rezeptorkombination.

ERHEBUNGSBOGEN

Universität Tübingen
Frauenklinik, Dr. Neeser, Dr. Böhm

Job.-Nr. 0755/1301/2/2

MAMMA-KARZINOM, PRIMÄRTUMOR

Je ein Tumorheft ist anzulegen für jeden nach einem **Zeitabstand neu** aufgetretenen und behandelten Tumor (sowohl homo-als auch kontralateral).
Für **gleichzeitig** homo- und kontralateral durchgeführte Primärbehandlungen ist ein Primärtumorheft anzulegen. (Bei Patientinnen, die **erstmals** bei Rezidiv/Metastasen in der UFK Tübingen behandelt werden, ist **nachträglich** das Primärtumor-Heft rekonstruierend auszufüllen).

- wenn keine Angabe, Kästchen leer lassen
- beim Eintragen kürzerer Zahlen, links mit Nullen auffülllen.

A IDENTIFIKATION

		J Nr.
A1	Journal-Nr.	1–6
A2	Primärtumor-Heft=1	7
A3	Wievielte Primärtumorbehandlung:	8–9
A4	Karten-Nr. (innerhalb des Primärtumor-Heftes)	10–11

B DATUMS-/ORTSANGABE

		T M J
B1	stationäres Aufnahmedatum zur Primärtumorbehandlung:	12–17
B2	wurde der im folgenden dokumentierte Primärtumor in Tübingen behandelt? nein=0, ja=1	18

C ANGABEN ZUR PERSON

		T M J
C1	Geburtsdatum:	19–24
C2	Familienstand: ledig=1, verheiratet=2, geschieden=3, verwitwet=4, wieder verheiratet=5	25
C3	Größe in cm:	26–28
C4	Gewicht in kg:	29–31

D ALLGEMEINE ANAMNESE

		T M J
D1	Datum der letzten Menstruation:	32–37
D2	Alter bei Menarche:	38–39
D3	Menopause: nein=0, (wenn nein, weiter b. D4), ja=1	40
D3.1	Alter bei Menopause:	41–42
D3.2	Menopausenursache: natürlich=1, künstlich=2	43
D4	Zyklus im letzten Jahr vor dieser Primärtumor-Anamnese: immer regelmäßig=1, immer unregelmäßig=2, sowohl regelmäßig als auch unregelmäßig=3, kein Zyklus, da Menopause=4 (weiter b. D5)	44

D4.1	Angaben zum **regelmäßigen** Zyklus:	
D4.1.1	Zyklusdauer in Tagen:	45–46 ☐☐
D4.1.2	Anzahl Monate mit regelmäßigem Zyklus:	47–48 ☐☐
D4.2	Angaben zum **unregelmäßigen** Zyklus:	
D4.2.1	Kürzeste Zyklusdauer in Tagen:	49–50 ☐☐
D4.2.2	Längste Zyklusdauer in Tagen:	51–52 ☐☐
D4.2.3	Anzahl Monate mit unregelmäßigem Zyklus:	53–55 ☐☐☐
D4.2.4	Dauerblutungen aufgetreten: nein = 0, ja = 1	56 ☐
D4.3	Amenorrhoe: nein = 0, ja = 1 (wenn nein, weiter b. D5)	57 ☐
D4.3.1	Amenorrhoe seit wieviel Monaten:	58–59 ☐☐
D4.3.2	Amenorrhoe aufgrund von Schwangerschaft: nein = 0, ja = 1	60 ☐
D5	**Zyklus früher** (bedeutet: Zyklusverhalten **bis vor einem Jahr** vor dieser Anamnese, bzw. Zyklusverhalten **bei seit länger** als **einem Jahr** bestehender Menopause) immer regelmäßig = 1, immer unregelmäßig = 2, sowohl regelmäßig als auch unregelmäßig = 3	61 ☐
D5.1	Angaben zum **regelmäßigen** Zyklus:	
D5.1.1	Zyklusdauer in Tagen:	62–63 ☐☐
D5.1.2	Anzahl Jahre mit regelmäßigem Zyklus:	64–65 ☐☐
		1–9 dupl.
D5.2	Angaben zum **unregelmäßigen** Zyklus:	10–11 0 1
D5.2.1	Kürzeste Zyklusdauer in Tagen:	12–13 ☐☐
D5.2.2	Längste Zyklusdauer in Tagen:	14–15 ☐☐
D5.2.3	Anzahl der Jahre mit unregelmäßigem Zyklus:	16–17 ☐☐
D5.2.4	Dauerblutungen aufgetreten: nein = 0, ja = 1	18 ☐
D6	**Angaben zu Graviditäten**	
D6.1	Anzahl der ausgetragenen Schwangerschaften: (keine = 00)	19–20 ☐☐
D6.2	Anzahl der Aborte: (keine = 00)	21–22 ☐☐
D6.3	Mehrlingsgeburten: nein = 0 (weiter b. D6.4) ja = 1	23 ☐
D6.3.1	Anzahl der Zwillingsgeburten:	24 ☐
D6.3.2	Anzahl der Drillingsgeburten:	25 ☐
D6.3.3	Anzahl sonstiger Mehrlingsgeburten: (welche ...)	26 ☐
D6.4	Alter bei erster Geburt: (entfällt = leer)	27–28 ☐☐
D6.5	Alter bei letzter Geburt: (entfällt = leer) (falls nur **eine** Schwangerschaft, bitte D6.4 und D6.5 identisch ausfüllen.)	29–30 ☐☐
D7	**Begleiterkrankungen**	
D7.1	Diabetes mellitus: nein = 0, ohne medikament. Behandlung = 1, mit medikament. Behandlung = 2	31 ☐
D7.1.1	Seit wieviel Jahren ist der Diabetes bekannt: (entfällt = leer)	32–33 ☐☐
D7.2	Hypertonus: nein = 0, ohne medikament. Behandlung = 1, mit = 2	34 ☐
D7.2.1	Seit wieviel Jahren ist der Hypertonus bekannt: (entfällt = leer)	35–36 ☐☐
D7.2.2	Blutdruck	
D7.2.2.1	RR systolisch:	37–39 ☐☐☐
D7.2.2.2	RR diastolisch:	40–42 ☐☐☐
D7.3	Lebererkrankung anamnestisch bekannt: nein = 0, ja = 1,	43 ☐
D7.4	Schilddrüsenerkrankung anamnestisch bekannt: nein = 0, medikamentös behandelt = 1, operativ behandelt = 2	44 ☐

D7.5 Allergien bekannt: nein = 0, ja = 1 45 ☐
Welche: .....

D7.6 Sonstige Begleiterkrankungen bekannt: nein = 0, ja = 1 46 ☐
Welche: .....

D8 **Regelmäßige Medikamenteneinnahme:** nein = 0 (weiter b. D9), 47 ☐
ja, früher = 1 (nicht bis heute), ja, bis heute = 2

D8.1 **Östrogene:** (nicht z. Kontrazeption): nein = 0 (weiter b. D8.2) 48 ☐
ja, früher = 1, bis heute = 2

D8.1.1 Gesamteinnahmedauer in Monaten: 49–51 ☐☐☐

D8.2 **Gestagene:** (nicht z. Kontrazeption), nein = 0, (weiter b. D8.3) 43 ☐
ja, früher = 1, bis heute = 2

D8.2.1 Gesamteinnahmedauer in Monaten: 53–55 ☐☐☐

D8.3 **Hormonale Kontrazeption:** nein = 0, (weiter b. D8.4) 56 ☐
ja, früher = 1, ja, bis heute = 2

D8.3.1 Gesamteinnahmedauer in Monaten: 57–59 ☐☐☐

D8.4 **Pravidel:** nein = 0, (weiter b. D8.5), ja, früher = 1; ja, bis heute = 2 60 ☐

D8.4.1 Gesamteinnahmedauer in Monaten: 61–63 ☐☐☐

D8.5 **Psychopharmaka:** nein = 0, (weiter bei D8.6), ja, früher = 1; 64 ☐
ja, bis heute = 2

D8.5.1 Gesamteinnahmedauer in Monaten: 65–67 ☐☐☐

D8.6 **Digitalis:** nein = 0 (weiter bei D8.7) ja, früher = 1; ja, bis heute = 2 68 ☐

D8.6.1 Gesamteinnahmedauer in Monaten: 69–71 ☐☐☐

D8.7 **Medikamente zur Diabetesbehandlung:** 72 ☐
nein = 0, (weiter b. D8.8) ja, früher = 1, ja, bis heute = 2

1–9 dupl.
0 3

D8.7.1 Diabetes-Behandlung oral: nein = 0, (weiter b. D8.7.2) 12 ☐
ja, früher = 1, ja, bis heute = 2

D8.7.1.1 Gesamteinnahmedauer in Monaten: 13–15 ☐☐☐

D8.7.2 Diabetes-Behandlung mit Insulin: nein = 0, (weiter b. D8.8) 16 ☐
ja, früher = 1, ja, bis heute = 2

D8.7 2.1 Gesamtapplikationsdauer in Monaten 17–19 ☐☐☐

D8.8 **Medikamente z. Hypertonus-Behandlung:**
nein = 0, (weiter bei D8.9), ja, früher = 1, ja, bis heute = 2 20 ☐

D8.8.1 Antihypertonikum Briserin: nein = 0, ja = 1 21 ☐

D8.8.2 Sonstiges Antihypertonikum: nein = 0, ja = 1 22 ☐

D8.8.3 Gesamteinnahmedauer von Antihypertonika in Monaten: 23–25 ☐☐☐

D8.9 **Sonstige Medikamente** (regelmäßige Einnahme): 26 ☐
nein = 0 (weiter bei D9), ja, früher = 1, ja, bis heute = 2
welche: .....

D8.9.1 Gesamteinnahmedauer in Monaten: 27–29 ☐☐☐

D9 **Familiäre Häufung:**

D9.1 Mamma-Ca der Mutter: nein = 0, ja = 1 30 ☐

D9.2 Mamma-Ca der Großmutter (mütterlicherseits): nein = 0, ja = 1 31 ☐

D9.3 Mamma-Ca der Schwestern der Patientin (Anzahl der 32–33 ☐☐
Schwestern, davon Anzahl der an Mamma-Ca erkrankten
Schwestern, z. B. 4 Schwestern, davon 2 betroffene = 4/2

D9.4 Mamma-Ca der Schwestern der Mutter der Patientin:
(Kodierung wie unter D9.3) 34–35 ☐☐

D9.5 Sonstige Ca in der Familie: nein = 0, ja = 1 36 ☐
welche: .....

E SPEZIELLE ANAMNESE GENITALORGANE UND MAMMA

E1 Frühere Operationen an Uterus und Adnexe: nein=0 (weiter bei E2), ja=1 — 37 ☐

E1.1 Hysterektomie: nein=0, ja=1 — 38 ☐

E1.1.1 Jahr der Hysterektomie: — 39-40 ☐☐

E1.2 Adnexektomie: nein=0, ja, einseits=1, beidseits=2 — 41 ☐

E1.2.1 Jahr der Adnexektomie: — 42-43 ☐☐

E1.3 Sonstige Operationen an den Genitalorganen: nein=0, ja=1 (mehrere OP's E1.3.1 leer lassen) Welche: ..... — 44 ☐

E1.3.1 Jahr der Operation: — 45-46 ☐☐

E1.4 Histologie der Operation(en): nur benigne=1, (weiter b. E2), nur maligne=2, benigne und maligne=3 — 47 ☐

E1.4.1. Corpus-CA: nein=0, ja=1 — 48 ☐

E1.4.2 Cervix-Ca: nein=0, ja=1 — 49 ☐

E1.4.3 Ovarial-Ca: nein=0, ja=1 — 50 ☐

E1.4.4 Sonstiges Ca: nein=0, ja=1 (Welches: .....) — 51 ☐

E2 Frühere Erkrankungen (nicht operativ therapierte) der Mamma nein=0, ja=1 (wenn nein, weiter b. E4) — 52 ☐

		linke **Mamma** rechte
E2.1	Entzündung: nein=0, ja=1	53 ☐ 54 ☐
E2.1.1	Jahr der Entzündung:	55-56 ☐☐ 57-58 ☐☐
E2.2	Papillom (nicht operiert): nein=0, ja=1	59 ☐ 60 ☐
E2.2.1	Jahr der Papillomerkrankung:	61-62 ☐☐ 63-64 ☐☐
E.2.3	Mastopathie/Mastodynie: nein=0, ja=1	65 ☐ 66 ☐
E2.3.1	Jahr der Mastopathie/Mastodynie:	67-68 ☐☐ 69-70 ☐☐
		1 9 dupl.
		0 4
E2.4	Sonstige Erkrankungen (nicht operierte) der Mamma: nein=0, ja=1, (welche: .....)	12 ☐ 13 ☐
E2.4.1	Jahr sonstiger Erkrankung der Mamma:	14-15 ☐☐ 16-17 ☐☐
E4	Frühere Operationen der Mamma: nein=0 (weiter bei E5), ja=1	18 ☐ 19 ☐
E4.1	Abszeß: nein=0, ja=1	20 ☐ 21 ☐
E4.1.1	Jahr des Abszesses:	22-23 ☐☐ 24-25 ☐☐
E4.2	Mastopathie I/II: nein=0, ja=1	26 ☐ 27 ☐
E4.2.1	Jahr der Mastopathie I/II:	28-29 ☐☐ 30-31 ☐☐
E4.3.	Mastopathie III: nein=0, ja=1	32 ☐ 33 ☐
E4.3.1	Jahr der Mastopathie III:	34-35 ☐☐ 36-37 ☐☐
E4.4	Fibroadenom: nein=0, ja=1	38 ☐ 39 ☐
E4.4.1	Jahr der Fibroadenoms:	40-41 ☐☐ 42-43 ☐☐
E4.5	Papillom (operiert): nein=0, ja=1	44 ☐ 45 ☐
E4.5.1	Jahr des Papilloms:	46-47 ☐☐ 48-49 ☐☐
E4.6	Mamma-Ca.Operation: nein=0, ja=1	50 ☐ 51 ☐
E4.6.1	Jahr der Mamma-Ca-Operation:	52-53 ☐☐ 54-55 ☐☐
E4.7	Sonstige Operationen: nein=0, ja=1 (welche: .....)	56 ☐ 57 ☐
E4.7.1	Jahr der sonstigen Operationen:	58-59 ☐☐ 60-61 ☐☐

E5 **Symptomentdeckung des Knotens** (jetziges Krankheitsbild): durch die Pat. selbst=1 (weiter bei E5.2), durch ärztl. Untersuchung=2, nicht bestimmbar=3, (weiter b. E5.2) — 62 ☐

E5.1	Symptomentdeckung durch den Arzt aufgrund folgender Untersuchungstechniken:		
		linke	**Mamma** rechte
E5.1.1	Tastbefund: nein=0, ja=1	63 ☐	64 ☐
E5.1.2	Mammographie: nein=0, ja=1	65 ☐	66 ☐
E5.1.3	Thermographie: nein=0, ja=1	67 ☐	68 ☐
E5.1.4	Feinnadelpunktion: nein=0, ja=1	69 ☐	70 ☐
E5.1.5	Ultraschall: nein=0, ja=1	71 ☐	72 ☐
			1-9 dupl.
			0 5
E5.1.6	Sonstige Untersuchungsmethoden: nein=0, ja=1 (welche: .....)	12 ☐	13 ☐
E5.2	Erste Symptomentdeckung vor wieviel Wochen:		14-16 ☐☐

F FOLGEUNTERSUCHUNGEN

F1	Tastbefund: nicht durchgef.=0, unverd.=1, suspekt=2, Malignom=3	17 ☐	18 ☐
F2	Mammographie: nicht durchgef.=0, unverd.=1, suspekt=2, Malignom=3	19 ☐	20 ☐
F3	Thermographie: nicht durchgef.=0, unverd.=1, suspekt=2, Malignom=3	21 ☐	22 ☐
F4	Feinnadelbiopsie: nicht durchgef.=0, unverd.=1, suspekt=2, Malignom=3	23 ☐	24 ☐
F5	Ultraschall: nicht durchgef.=0, unverd.=1, suspekt=2, Malignom=3	25 ☐	26 ☐

G KLINISCHER BEFUND GENITALORGANE

G1	**Gyn.-Status** erhoben: nein=0, (weiter b.H) ja=1	27 ☐
G1.1	Pathologischer Befund: nein=0, (weiter b.H) ja=1	28 ☐
G1.1.1	Blutungsstörungen: nein=0, ja=1	29 ☐
G1.1.2	PMP-Blutungen: nein=0, ja=1	30 ☐
G1.1.3	Myom: nein=0, ja=1	31 ☐
G1.1.4	Adnextumor: nein=0, einseitig=1, beidseits=2	32 ☐
G1.1.5	PAP, verdächtig: nein=0, ja=1	33 ☐
G1.1.6	Corpus-Ca: nein=0, ja=1	34 ☐
G1.1.7	Cervix-Ca: nein=0, ja=1	35 ☐
G1.1.8	Ovarial-Ca: nein=0, ja=1	36 ☐
G1.1.9	Vulva-Ca: nein=0, ja=1	37 ☐
G1.1.10	Zustand nach Hysterektomie: nein=0, ja=1	38 ☐
G1.1.11	Zustand nach Adnexektomie: nein=0, ja=1	39 ☐
G1.1.12	Sonstiger pathologischer Befund an den Genitalorganen: nein=0, ja=1 (welcher: .....)	40 ☐

H KLINISCHER BEFUND MAMMA

		linke	**Mamma** rechte
H1	**Quadrant:**		
H1.1	oben: nein=0, ja=1	41 ☐	42 ☐
H1.2	unten: nein=0, ja=1	43 ☐	44 ☐
H1.3	aussen: nein=0, ja=1	45 ☐	46 ☐
H1.4	innen: nein=0, ja=1	47 ☐	48 ☐
H1.5	retromammillär: nein=0, ja=1	49 ☐	50 ☐
H1.6	plurizentrisch: nein=0, ja=1	51 ☐	52 ☐
H3	**Tastbefund**		
H3.1	Grösse des Tumors in cm:	53-54 ☐☐	55-56 ☐☐

H3.2 Klinische TNM-Klassifikation des Tumors:
H3.2.1 T: (sh.Schlüssel 1) 57-58 ☐☐ 59-60 ☐☐
H3.2.2 N: (sh.Schlüssel 1) 61-62 ☐☐ 63-64 ☐☐
H3.2.3 M: (sh.Schlüssel 1) 65-66 ☐☐ 67-68 ☐☐
1-9 dupl.
10-11 0 6

! OPERATION BZW. BIOPSIE

I1 Klinisch-chemische Bestimmung am Tag vor der Operation bzw. Biopsie
I1.1 Transaminasen: nicht durchgef.=0, unverd.=1, erniedrigt=2, erhöht=3 12 ☐
I1.2 Hormonstatus erhoben: nein=0 (weiter b. I2) ja=1 13 ☐
I1.1.2.1 E2: 14-16 ☐☐☐
I1.2.2 Progesteron: 17 20 ☐☐☐
I1.2.3 FSH: 21-24 ☐☐☐☐
I1.2.4 LH: 25-27 ☐☐☐
I1.2.5 Prolaktin: 28-30 ☐☐☐
I1.2.6 ß-HCG: (999 = Schwangerschaft) 31-33 ☐☐☐
I1.2.7 Testosteron: 34-35 ☐☐
I1.2.8 DHEA: 36-38 ☐☐☐
I1.2.9 DS: 39-42 ☐☐☐☐
I1.2.10 CEA: 43-45 ☐☐☐
I1.2.11 TPA: 46-48 ☐☐☐

I2 OP-Datum: T M J 49-54 ☐☐.☐☐.☐☐
I3 Operateur: (sh. Schlüssel 2) 55-56 ☐☐
I4 Zyklustag bei Operation: 57-58 ☐☐
(falls perimenopausal=98; falls postmenopausal=99)

		linke **Mamma** rechte	
I5	Größe des Biopsiepräparates: (mittlerer Durchmesser des Präparates in cm).	59 ☐	60 ☐
I6	Histologie des Biopsiepräparates: benigne=1, maligne=2 (weiter b. I8)	61 ☐	62 ☐
I7	Histologie benigne:		
I7.1	Mastopathie I: nein=0, ja=1	63 ☐	64 ☐
I7.2	Mastopathie II: nein=0, ja=1	65 ☐	66 ☐
I7.3	Mastopathie III: nein=0, ja=1	67 ☐	68 ☐
	Falls **Mastopathie III** angegeben ist, ist das Heft ab **I8 weiter auszufüllen**, bei jeder anderen (nur) benignen Histologie ist das Ausfüllen des Heftes ab **I7.7 zu beenden.**		1 9 dupl. 10 11 0 7
I7.4	Fibroadenom: nein=0, ja=1	12 ☐	13 ☐
I7.5	Papillom: nein=0, ja=1	14 ☐	15 ☐
I7.6	Abszess: nein=0, ja=1	16 ☐	17 ☐
I7.7	Sonstige benigne Histologie: nein=0, ja=1 (welche.....)	18 ☐	19 ☐
I8	**Operation:** keine Op durchgef.=0, inoperabel=1, von Pat. abgelehnt=2, Op durchgeführt=3 (falls 0; 1; 2, weiter b. I15)	20 ☐	21 ☐
I8.1	Totale Mastektomie: nein=0, ja=1	22 ☐	23 ☐
I8.2	Partielle Mastektomie: nein=0, ja=1	24 ☐	25 ☐
I8.3	Subcutane Mastektomie: nein=0, ja=1	26 ☐	27 ☐

I8.4	Axilläre Lymphonodektomie: nein=0, ja=1	28 ☐	29 ☐
I8.5	Resectio musculus pectoralis: nein=0, ja=1	30 ☐	31 ☐
I8.6	Patey'sche Operation: nein=0, ja=1	32 ☐	33 ☐
I8.7	Sonstiges operatives Vorgehen: nein=0, ja=1 (welches: .....)	34 ☐	35 ☐
I9	**Gewicht** des Ablatio-Präparates in g:	36–39 ☐☐☐	40–43 ☐☐☐
I10	TNM-Klassifikation des Tumors aufgrund der (malignen) Histologie des OP-Präparates:		
I10.1	T: (sh.Schlüssel 1)	44–45 ☐☐	46–47 ☐☐
I10.2	N: (sh.Schlüssel 1)	48–49 ☐☐	50–51 ☐☐
I10.3	M: (sh.Schlüssel 1)	52–53 ☐☐	54–55 ☐☐
I11	Verhältnis: untersuchte Lymphknoten befallen/exstirpiert. (z. B. 5 befallene LK von 10 exstirpierten= 05/10)	56–59 ☐☐/☐☐	60–63 ☐☐/☐☐
I11.1	Sinuskatarrh regionärer Lymphknoten: nein=0, ja=1	64 ☐	65 ☐ 1–9 dupl. 10–11 0 8

I12	**Postoperative histopathologische Klassifikation des Mamma-Ca**	**linke**	**Mamma** rechte
I12.1	Duktales und lobuläres CIS:		
I12.1.1	Duktales CIS: nein=0, ja=1	12 ☐	13 ☐
I12.1.2	Lobuläres CIS: nein=0, ja=1	14 ☐	15 ☐
I12.2.	Invasives Ca:		
I12.2.1	Duktales Ca: nein=0, ja=1	16 ☐	17 ☐
I12.2.2	Adeno-CA: nein=0, ja=1	18 ☐	19 ☐
I12.2.3	Undifferenziertes Ca: nein=0, ja=1	20 ☐	21 ☐
I12.2.4	Solides Ca: nein=0, ja=1	22 ☐	23 ☐
I12.2.5	Mischform: nein=0, ja=1	24 ☐	25 ☐
I12.3	Besondere histologische Varianten:		
I12.3.1	Medulläres Ca: nein=0, ja=1	26 ☐	27 ☐
I12.3.2	Papilläres Ca: nein=0, ja=1	28 ☐	29 ☐
I12.3.3	Kribriformes Ca: nein=0, ja=1	30 ☐	31 ☐
I12.3.4	Verschleimendes Ca: nein=0, ja=1	32 ☐	33 ☐
I12.3.5	Lobuläres (invasives) Ca: nein=0, ja=1	34 ☐	35 ☐
I12.3.6	Plattenenpithel-Ca: nein=0, ja=1	36 ☐	37 ☐
I12.3.7	Morbus Paget: nein=0, ja=1	38 ☐	39 ☐
I12.3.8	Ca, das vom zellreichen intrakan. Fibroadenom ausgeht: nein=0, ja=1	40 ☐	41 ☐
I12.3.9	Sonstige histologische Varianten: nein=0, ja=1 (welche: .....)	42 ☐	43 ☐
I13	**Rezeptorenbestimmung am histologischen Präparat**		
I13.1	Östrogen-Rezeptoren: in f mol/mg	44–48 ☐☐☐	49–53 ☐☐☐
I13.2	Progesteron-Rezeptoren: in f mol/mg:	54–58 ☐☐☐	59–63 ☐☐☐
I14	**Postoperative Komplikationen**		
I14.1	Hämatom: nein=0, ja=1	64 ☐	65 ☐
I14.2	Serom: nein=0, ja=1	66 ☐	67 ☐
I14.3	Infektion: nein=0, lokal re=1, lokal li=2, systemisch=3 (wenn nein, weiter b. I14.4)		68 ☐
I14.3.1	Fieberindex in grd. x h		69–71 ☐☐
I14.3.2	Antibiotische Ther. durchgeführt: nein=0, ja=1		72 ☐ 1–9 dupl. 10–11 0 9
I14.4	Sekundärheilung: nein=0, ja=1		12 ☐

I14.5 Sonstige postoperative Komplikationen: nein=0, ja=1 (welche: .....) 13☐

I15 **Postoperative Untersuchungen auf Metastasen**

I15.1 Knochenszintigramm: nicht durchgef.=0, unverd.=1 suspekt=2, Metastasen=3 14☐

I15.2 Oberbauchsonographie (bzw., Leber-, Milz-Szintigraphie) nicht durchgef.=0, unverd.=1, suspekt=2, Metastasen=3 15☐

I15.3 Sonstige postoperative Untersuchung auf Metastasen: nicht durchgef.=0, unverd.=1, suspekt=2, Metastasen=3 (welche: .....) 16☐

I16 **Entlassungsdatum:** T M J 17–22☐☐☐☐☐☐

J (NACH)-BEHANDLUNG DES MAMMA-CA

J0 Nachbehandlung: nicht durchgef.=0, v.d.Pat.abgel.=1, durchgef.=2 (wenn 0 od. 1, Ausfüllen d. Heftes beendet) 23☐

J1 Radiatio-Behandlung: nein=0, (weiter b. J2) ja=1, sandwich=2 24☐

T M J T M J

J1.1 Beginn der Radiatio: 25–36☐☐☐☐☐☐

J1.1.1 Brust: nein=0, ja=1 37☐ 38☐

J1.1.2 Thoraxwand: nein=0, ja=1 39☐ 40☐

J1.1.3 Axilläre Radiatio: nein=0, ja=1 41☐ 42☐

J1.1.4 Claviculäre Radiatio: nein=0, ja=1 43☐ 44☐

J1.1.5 Mediastinale Radiatio: nein=0, ja=1 45☐ 46☐

J1.2 Gesamte Bestrahlungsdauer in Wochen: 47–48☐☐

J1.3 Gesamte applizierte Strahlendosis in gy: 49–50☐☐

J2 **(Adjuvante) Chemotherapie**

J2.1 Chemotherapeutische Behandlung durchgeführt: nein=0, (weiter b. J3), ja=1 51☐

J2.1.1 Cytostatika:

J2.1.1.a1 **CMF** nein=0 (weiter bei J2.1.1.a2), ja=1 52☐

T M J

J2.1.1.a1.1 Beginn der CMF-Therapie: 53–58☐☐☐☐☐☐

J2.1.1.a1.2 Dauer der CMF-Therapie in Wochen: 59–61☐☐

J2.1.1.a1.3 Prozentualer Anteil der rechnerisch ermittelten Höchstdosis 62–63☐☐

1–9 dupl.

10–11 1 0

J2.1.1.a2 **AV:** nein=0 (weiter b. J2.1.1.a3) ja=1 12☐

T M J

J2.1.1.a2.1 Beginn der AV-Therapie: 13–18☐☐☐☐☐☐

J2.1.1.a2.2 Dauer der AV-Therapie in Wochen: 19–21☐☐

J2.1.1.a2.3 Prozentualer Anteil der rechnerisch ermittelten Höchstdosis 22–23☐☐

J2.1.1.a3 **AVC:** nein=0 (weiter b. J2.1.1.a4), ja=1 24☐

T M J

J2.1.1.a3.1 Beginn der AVC-Therapie 25–30☐☐☐☐☐☐

J2.1.1.a3.2 Dauer der AVC-Therapie in Wochen: 31–33☐☐

J2.1.1.a3.3 Prozentualer Anteil der rechnerisch ermittelten Höchstdosis 34–35☐☐

J2.1.1.a4 **CY-VA-DTIC:** nein=0 (weiter b. J2.1.1.a5), ja=1 36☐

T M J

J2.1.1.a4.1 Beginn der CY-VA-DTIC-Therapie: 37–42☐☐☐☐☐☐

J2.1.1.a4.2 Dauer der CY-VA-DTIC-Therapie in Wochen: 43–45☐☐☐

J2.1.1.a4.3 Prozentualer Anteil der rechnerisch ermittelten Höchstdosis 46-47

J2.1.1.a5 **Sonstige Cytostatika:** nein=0 (weiter b. J2.1.2), ja=1, (welche: .....) 48

T M J

J2.1.1.a5.1 Beginn der Therapie: 49

J2.1.1.a5.2 Dauer der Therapie in Wochen: 55-57

J2.1.1.a5.3 Prozentualer Anteil der rechnerisch ermittelten Höchstdosis 58-59

1-9 dupl.

10 11

J2.1.2 **Endokrinologische Behandlung**

J2.1.2.a1 **Gestagene:** nein=0 (weiter b. J2.1.2.a2), ja=1 (Welche: .....) 12

T M J

J2.1.2.a1.1 Beginn der Gestagenbehandlung: 13-18

J2.1.2.a1.2 Gesamteinnahmedauer in Wochen: (ad infinitum = 999) 19-21

J2.1.2.a1.3 Dosierung in mg: 22-25

J2.1.2.a2 **Antiöstrogene:** nein=0 (weiter b. J2.1.4), ja=1 26

J2.1.2.a2.1 Nolvadex, Dosierung in mg: 27-29

J2.1.2.a2.2 Aminogluthetimid, Dosierung in mg: 30-32

J2.1.2.a2.3 Sonstige Antiöstrogene, Dosierung in mg: (welches: .....) 33-35

J2.1.2.a2.4 Beginn der Antiöstrogenbehandlung: 36-39

J2.1.2.a2.5 Gesamteinnahmedauer in Wochen: (ad infinitum = 999) 40-42

J2.1.3 Sonstige chemotherapeutische Behandlung: nein=0, ja=1, (welche: .....) 43

J2.1.4 Ovarektomie: nein=0, ja=1 44

J2.1.5 Adrenalektomie: nein=0, ja=1 45

J3 Sekundäre Operation: nein=0, ja=1 46

J4 Beurteilung der Remission bei inoperablem Mamma-Ca. complete remission=1, partial remission=2, no change=3, progression=4. 47

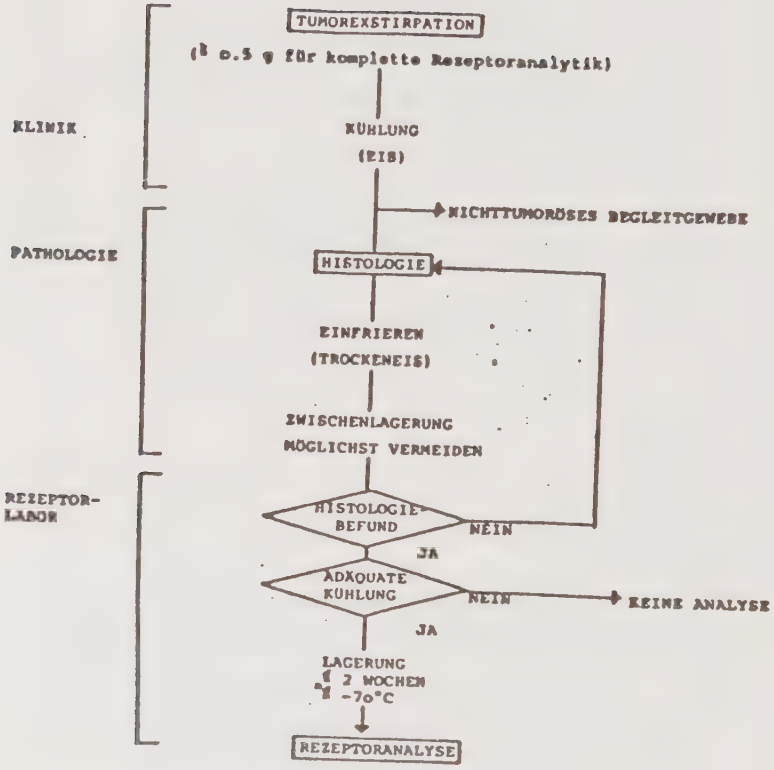
3.2. Methoden

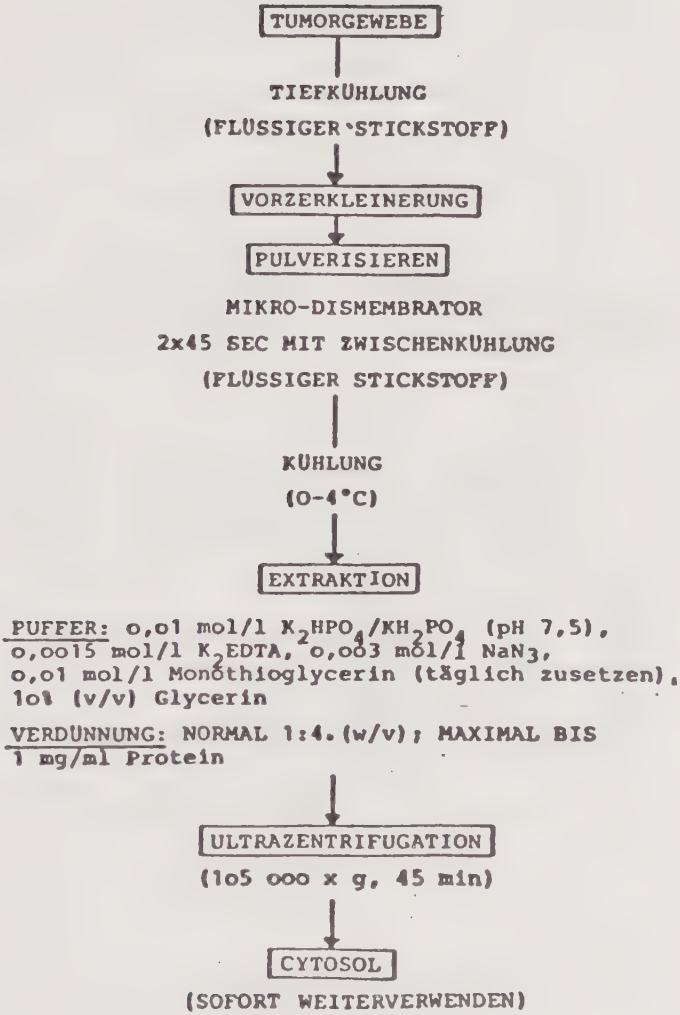
3.2.1.: Für jede Patientin wurde ein Datenerfassungsbogen nach dem abgedruckten Muster ausgefüllt. Die Daten wurden aus den Krankenakten entnommen.

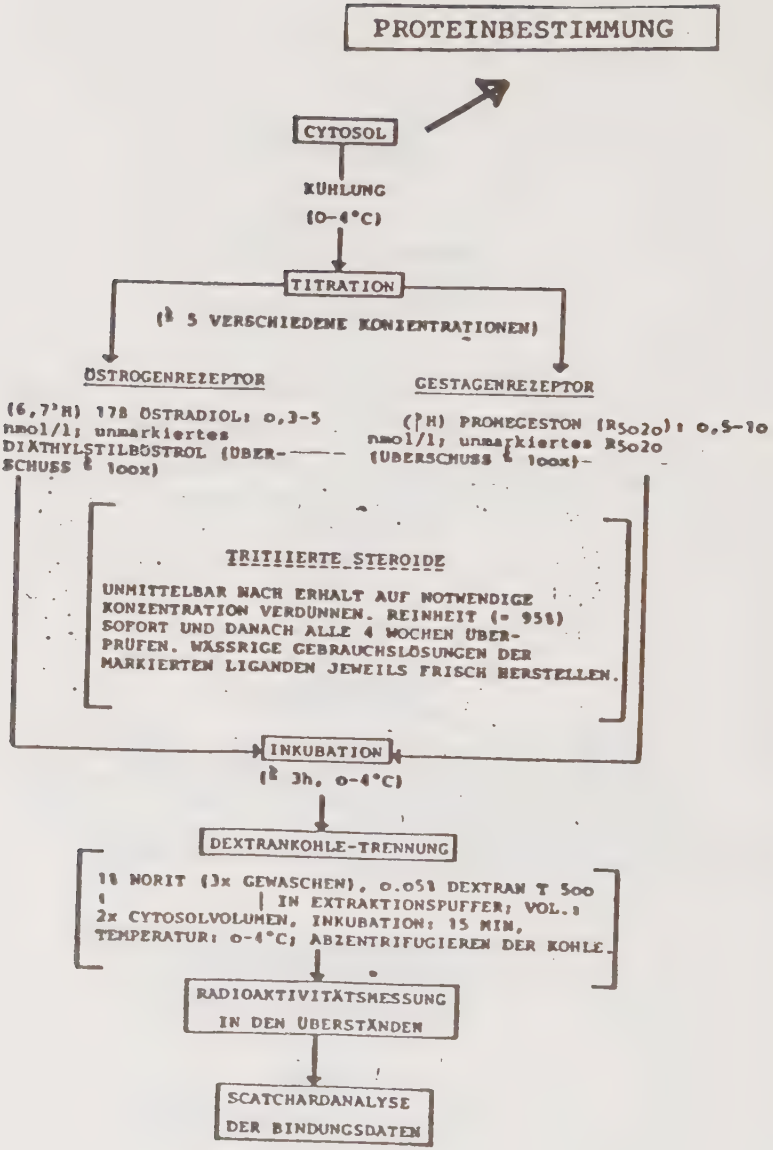
3.2.2.: Plasma wurde von den Patientinnen am Tag vor der Operation gewonnen und die einzelnen Hormonspiegel von **Östradiol (E_2), Progesteron (Prog), Follikelstimulierendem Hormon (FSH), Luteinisierendem Hormon (LH),** und **Prolaktin (Prol)** mit spezifischen Radioimmunoassay gemessen.

Bei den Mammacarcinompat. wurden im histologisch gesicherten Tumorgewebe der ER- und PR-Gehalt nach der Dextran coated charcoal (DCC)-Methode quantitativ bestimmt. *(EORTC 1980)*

3.2.3.: Den Ablauf der einzelnen Arbeitsgänge zeigt die Flow-Chart.


TUMOREXSTIRPATION
(≥ 0.5 g für komplette Rezeptoranalytik)
KLINIK
KÜHLUNG
(EIS)
NICHTTUMORÖSES BEGLEITGEWEBE
PATHOLOGIE
HISTOLOGIE
EINFRIEREN
(TROCKENEIS)
ZWISCHENLAGERUNG
MÖGLICHST VERMEIDEN
REZEPTOR-
LABOR
HISTOLOGIE-
BEFUND
NEIN
JA
ADÄQUATE
KÜHLUNG
NEIN
KEINE ANALYSE
JA
LAGERUNG
≤ 2 WOCHEN
-70°C
REZEPTORANALYSE


TUMORGEWEBE
TIEFKÜHLUNG
(FLÜSSIGER STICKSTOFF)
VORZERKLEINERUNG
PULVERISIEREN
MIKRO-DISMEMBRATOR
2x45 SEC MIT ZWISCHENKÜHLUNG
(FLÜSSIGER STICKSTOFF)
KÜHLUNG
(0-4°C)
EXTRAKTION
PUFFER: 0,01 mol/l K_2HPO_4/KH_2PO_4 (pH 7,5),
0,0015 mol/l K_2EDTA, 0,003 mol/l NaN_3,
0,01 mol/l Monothioglycerin (täglich zusetzen),
10% (v/v) Glycerin
VERDÜNNUNG: NORMAL 1:4 (w/v); MAXIMAL BIS
1 mg/ml Protein
ULTRAZENTRIFUGATION
(105 000 x g, 45 min)
CYTOSOL
(SOFORT WEITERVERWENDEN)


PROTEINBESTIMMUNG
CYTOSOL
KÜHLUNG
(0-4°C)
TITRATION
(≙ 5 VERSCHIEDENE KONZENTRATIONEN)
ÖSTROGENREZEPTOR
GESTAGENREZEPTOR
(6,7-³H) 17ß ÖSTRADIOL; 0,3-5 nmol/l; unmarkiertes DIÄTHYLSTILBÖSTROL (ÜBERSCHUSS ≙ 100x)
(³H) PROMEGESTON (R5020); 0,5-10 nmol/l; unmarkiertes R5020 (ÜBERSCHUSS ≙ 100x)
TRITIIERTE STEROIDE
UNMITTELBAR NACH ERHALT AUF NOTWENDIGE KONZENTRATION VERDÜNNEN. REINHEIT (= 95%) SOFORT UND DANACH ALLE 4 WOCHEN ÜBERPRÜFEN. WÄSSRIGE GEBRAUCHSLÖSUNGEN DER MARKIERTEN LIGANDEN JEWEILS FRISCH HERSTELLEN.
INKUBATION
(≙ 3h, 0-4°C)
DEXTRANKOHLE-TRENNUNG
1% NORIT (3x GEWASCHEN), 0.05% DEXTRAN T 500 IN EXTRAKTIONSPUFFER; VOL.: 2x CYTOSOLVOLUMEN, INKUBATION: 15 MIN, TEMPERATUR: 0-4°C; ABZENTRIFUGIEREN DER KOHLE.
RADIOAKTIVITÄTSMESSUNG IN DEN ÜBERSTÄNDEN
SCATCHARDANALYSE DER BINDUNGSDATEN

4. Patientenvorstellung anhand klinisch-anamnestischer Daten

Abb. 1 a + b zeigt die Altersverteilung der Patientinnen in den großen Gruppen der benignen und malignen Veränderungen.
Tab. 3 gibt Auskunft über die wichtigsten klinischen Daten.
Die Daten verdeutlichen die gute stat. Vergleichbarkeit der Gruppen.
Zu beachten bleibt jedoch der Anteil junger Pat. in der Gruppe mit benignen Veränderungen.

Abb. 1 a + b: Altersverteilung der untersuchten Frauen mit benignen und malignen Veränderungen der Brust.

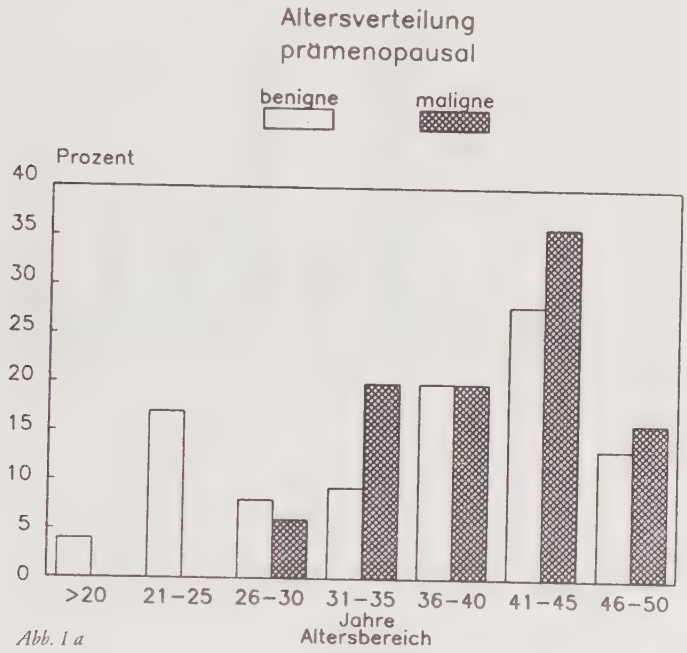


Abb. 1 a

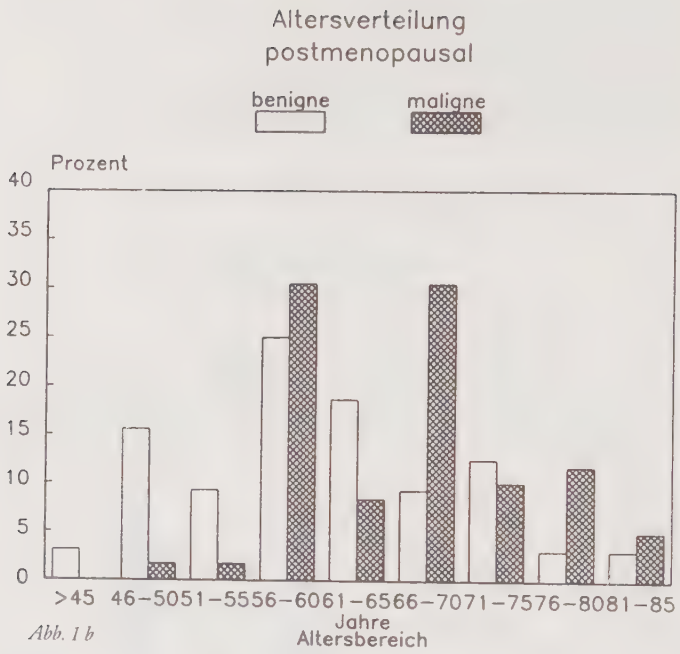

Altersverteilung
postmenopausal
benigne
maligne
Prozent
40
35
30
25
20
15
10
5
0
>45
46–50
51–55
56–60
61–65
66–70
71–75
76–80
81–85
Jahre
Altersbereich

Abb. 1 b

Klinische Daten	praemenopausal		postmenopausal	
	benigne	maligne	benigne	maligne
durchschnittl. **Menarche** in Jahren	13.6	13.6	13.9	14.6
durchschnittl. **Geburtszahl**	1.2	1.8	2.0	1.9
durchschnittl. **Alter** bei der **ersten Geburt** in Jahren	24.7	24.3	25.5	26.9
durchschnittl. **Alter** bei der **letzten Geburt** in Jahren	28.4	30.0	31.8	34.7
Abortrate in %	0.3	0.5	0.5	0.4
prozentualer Anteil der Frauen mit **unregelm. Zyklen** in %	32	30	18	16
durchschnittl. **Menopausenalter** in Jahren	–	–	45.9	48.7
Mamma-CA der Mutter in %	5	10	3	5
Mamma-CA der Großmutter in %	1.4	3.3	–	1.6
Sonst. **Ca's** in der Familie in %	31	30	46	21
prozentualer Anteil der **Übergewichtigen** in %	61	61	96	76
Digitaliseinnahmen in %	1.8	-	51	55
Hypertonie prozentualer Anteil in %	4	3.2	31	23.7
frühere hormonelle Kontrazeption in %	48	40.9	6.25	-

Tab. 2: Klinische Daten im Vergleich prämenopausal/benigne ◄► maligne und postmenopausal/benigne ◄► maligne.

4.1. TNM-System

T Ausdehnung des Primärtumors
T0 kein Tumor tastbar
T1 Durchmesser bis 2 cm
T2 Durchmesser 2–5 cm
T3 Durchmesser größer 5 cm
T4 Tumor jeglicher Größe mit Infiltration in die Brustwand

N regionäre Lymphknoten
N0 keine tastbaren Lymphknoten
N1 bewegliche axilläre Lymphknoten
N2 verbackene axilläre Lymphknoten
N3 supra- oder infraklavikulare Lymphknoten

M Rernmetastasen
M0 kein Anhalt für Fernmetastasen
M1 Fernmetastasen

4.1.1. Für keine der ausgewählten Patientinnen ergab sich ein Anhalt für das Vorliegen von Fernmetastasen (M = 0)

4.1.2. TN-Diagramme

4.1.2.1. prämenopausal

benigne

	N_0	N_1	N_2	n
T_0	8	3	/	11
T_1	40	3	/	43
T_2	15	/	/	15
T_3	1	/	/	1
n	64	6	/	70

n = Zahl der Pat.

prozentualer Anteil:

T_0 : 15.7 %
T_1 : 61.4 %
T_2 : 21.4 %
T_3 : 1.4 %

N_0 : 91.4 %
N_1 : 8.6 %
N_2 : /

maligne

	N_0	N_1	N_2	n
T_0	/	/	/	/
T_1	4	3	/	7
T_2	6	15	/	21
T_3	/	2	1	3
n	10	20	1	31

n = Zahl der Pat.

T_0 : /
T_1 : 22.6 %
T_2 : 67.7 %
T_3 : 9.7 %

N_0 : 32.3 %
N_1 : 64.5 %
N_2 : 3.2 %

4.1.2.2 postmenopausal

benigne

	N_0	N_1	N_2	n
T_0	13	2	/	15
T_1	10	3	/	13
T_2	45	/	/	4
T_3	/	/	/	/
T_4	/	/	/	/
n	27	5	/	32

n = Zahl der Pat.

maligne

	N_0	N_1	N_2	n
T_0	/	/	/	/
T_1	9	2	1	12
T_2	26	13	/	39
T_3	4	7	2	13
T_4	/	/	1	1
n	39	22	4	65

n = Zahl der Pat.

prozentualer Anteil:

T_0 : 46.9 % T_0 : /
T_1 : 40.6 % T_1 : 18.5 %
T_2 : 12.5 % **T_2 : 60.0 %**
T_3 : / T_3 : 20.0 %
T_4 : / T_4 : 1.5 %

N_0 : 84.4 % **N_0 : 60.0 %**
N_1 : 15.6 % N_1 : 33.8 %
N_2 : / N_2 : 6.2 %

Bei Frauen mit benignen Veränderungen herrscht T_0 und T_1 mit **T_1** prämenopausal bei **61.4 %** und T_0 postmenopausal mit **46.9 %** vor. Im Vergleich zu Frauen mit malignen Veränderungen **(prä: T_2 67.7 %; post: T_2 60.0 %)** ergibt sich eine deutlich kleinere Tumorgröße!
Der größte proz. Anteil befallener Lymphknoten liegt bei den prämenopausalen Frauen mit malignen Veränderungen (N_1 64.5 %). Bei den postmenopausalen Frauen mit malignen Veränderungen fanden sich deutlich weniger Anhalte für den Befall axillärer Lymphknoten (N_0 60.0 %).

4.2. Histologie

4.2.1. Benigne

1. **Mastopathie I**	38 Pat.	**37.3 %**
2. **Fibroadenom**	22 Pat.	**21.5 %**
3. Mastopathie II	10 Pat.	9.8%
4. Papillom	4 Pat.	3.9 %
5. Mastopathie III	4 Pat.	3.9 %
Sonstiges	24 Pat.	23.6 %
	102 Pat.	100 %

4.2.2. Maligne

1. **sogenanntes „szirröses" CA**	39 Pat.	**40.6 %**
2. **solides CA**	31 Pat.	**32.3 %**
3. Adeno CA	15 Pat.	15.6 %
4. medulläres CA	7 Pat.	7.3 %
5. duktales CA	2 Pat.	2.1 %
6. verschleimendes CA	2 Pat.	2.1 %
	96 Pat.	100 %

5. Ergebnisse

5.1. Bewertung der Rezeptorbestimmung
5.1.1. Die Angabe der Konzentration erfolgt in Femtomol pro Milligramm Cytosol-Protein (fmol/mg)
5.1.2. Grenzwerte
prämenopausal: **20 fmol/mg** für ER und PR
postmenopausal: **20 fmol/mg** für ER und PR
Über diesen Grenzwerten liegende Konzentrationen wurden als rezeptorpositiv festgelegt.

5.2.1. Rezeptorkonzentration in Abhängigkeit vom Menopausenstatus (Abb. 2)

(durchschnittliche ER-Konzentration:
Follikelphase: 11.24 fmol/mg
Lutealphase: 15.11 fmol/mg
postmenopausal: 85.52 fmol/mg

durchschnittliche PR-Konzentration:
Follikelphase: 32.55 fmol/mg
Lutealphase: 32.30 fmol/mg
postmenopausal: 71.18 fmol/mg)

Im Vergleich zur Postmenopause liegen die durchschnittlichen Rezeptorkonzentrationen in der Prämenopause deutlich niedriger.
In der Prämenopause ist der durchschnittliche ER-Gehalt niedriger als der PR-Gehalt.
Das Verhältnis kehrt sich in der Postmenopause um.

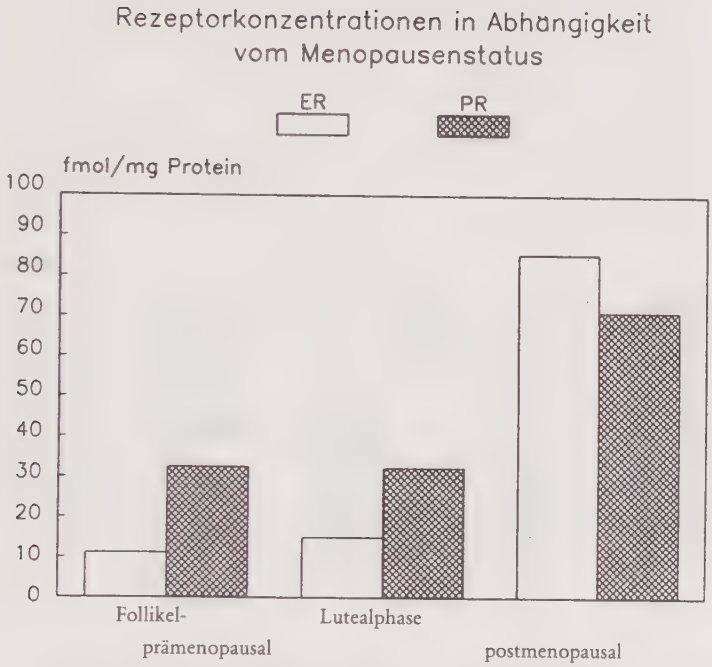


Abb. 2: Durchschnittliche Rezeptorkonzentration des ER und PR in der prämenopausalen Follikel-, Lutealphase und Postmenopause bei Patientinnen mit Mammacarcinom.

5.2.2. **Aufteilung der Mammacarcinompatientinnen nach Rezeptorstatus und Menopausenstatus**

	prämenopausal		postmenopausal	
Rezeptorstatus	Follikelphase	Lutealphase		n
ER+ PR+	6	4	25	35
ER+ PR−	2	3	13	18
ER− PR+	6	2	10	18
ER− PR−	3	5	17	25
	17	14	65	**96**

n = Anzahl der Patientinnen

	prämenopausal		postmenopausal	
Rezeptorstatus	Follikelphase	Lutealphase		n
ER+	8	7	38	53
ER−	9	7	27	43
			gesamt	**96**
PR+	12	6	35	53
PR−	5	8	30	43
			gesamt	**96**

5.3. Rezeptorkombination und Menopausenstatus

	ER+	PR+	ER+/PR+	ER+/PR−	ER−/PR+	ER−/PR−
Gesamt	55 %	55 %	36 %	19 %	19 %	26 %
prämenopausal	48 %	58 %	32 %	16 %	26 %	26 %
Follikelphase	47 %	70.6 %	35.3 %	11.7 %	35.3 %	17.7 %
Lutealphase	49.9 %	42.8 %	28.5 %	21.4 %	14.3 %	35.8 %
postmenopausal	58.5 %	53.9 %	38.5 %	20 %	15.4 %	26.1 %

Tab. 3: Ostradiol- und Progesteronrezeptorverhalten in Abhängigkeit vom Menopausenstatus

Bei Frauen in der Prämenopause findet man in der Follikelphase den höchsten Anteil pos. Progesteronrezeptoren (70.6 %). Hingegen findet man in der Lutealphase den niedrigsten Anteil positiver Progesteronrezeptoren (42.8 %).
Abb. 3 a und 3 b stellen die beschriebenen Verteilungsmuster der Rezeptoren nochmals graphisch dar.

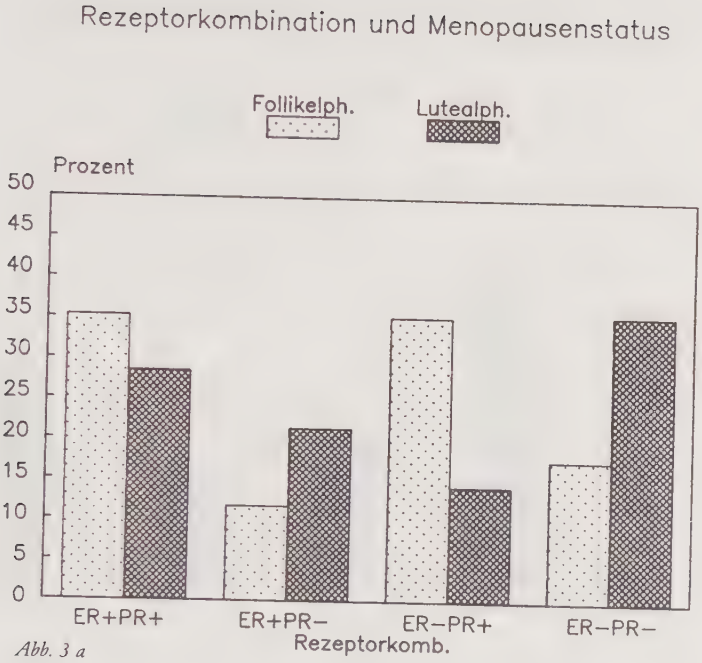

Rezeptorkombination und Menopausenstatus
Follikelph.
Lutealph.
Prozent
50
45
40
35
30
25
20
15
10
5
0
ER+PR+
ER+PR−
ER−PR+
ER−PR−
Rezeptorkomb.

Abb. 3 a

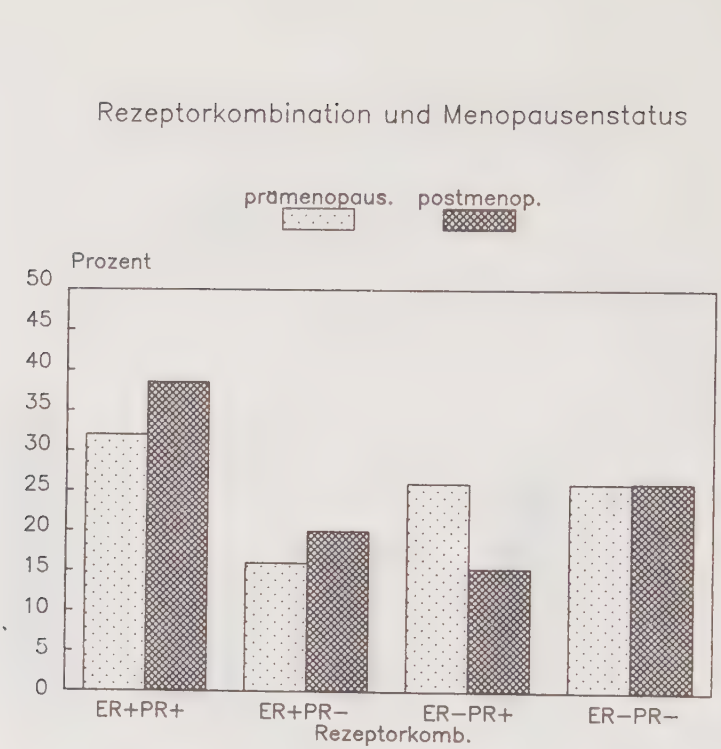


Abb. 3 b: Östradiol und Progesteronrezeptorverhalten in Abhängigkeit vom Menopausenstatus

Zusammenstellung der Ergebnisse verschiedener Autoren und Vergleich mit eigenen Ergebnissen

Tab. 4: Verteilungsmuster von Östradiol und Progesteronrezeptoren in Mammacarcinomen

Autoren	N	ER+/PR+	ER+/PR−	ER−/PR+	ER−/PR−
Jonat und Maass	1103	23 %	20 %	9 %	48 %
Matsumoto et. al.	474	29 %	27 %	6 %	38 %
May-Levin et. al.	281	38 %	20 %	10 %	32 %
McGuire et. al.	521	55 %	20 %	2 %	23 %
v. Maillot et. al.	717	28 %	37 %	7 %	28 %
eigene Ergebnisse	96	36 %	19 %	19 %	26 %

5.4. Verteilung positiver Rezeptoren beim Mammacarcinom in Abhängigkeit vom Menopausenstatus (Abb. 4)

Es werden **nur** Patientinnen mit positivem Rezeptor berücksichtigt (n = 53) und deren Verteilung nach Menopausenstatus berechnet.

- In der Postmenopause findet sich der **höchste** Prozentsatz positiver Rezeptoren:
  71.7 % aller positiver ER
  66 % aller positiver PR
- In der Lutealphase findet sich der **niedrigste** Prozentsatz positiver Rezeptoren
  nur 13.2 % aller positiver ER
  nur 11.3 % aller positiver PR
- Auffällig erscheint die Tatsache, daß der Anteil positiver PR in der Follikelphase um den **Faktor 2** höher ist als in der Lutealphase.
  Follikelphase: 22.7 % aller positiver PR
  Lutealphase: 11.3 % aller positiver PR

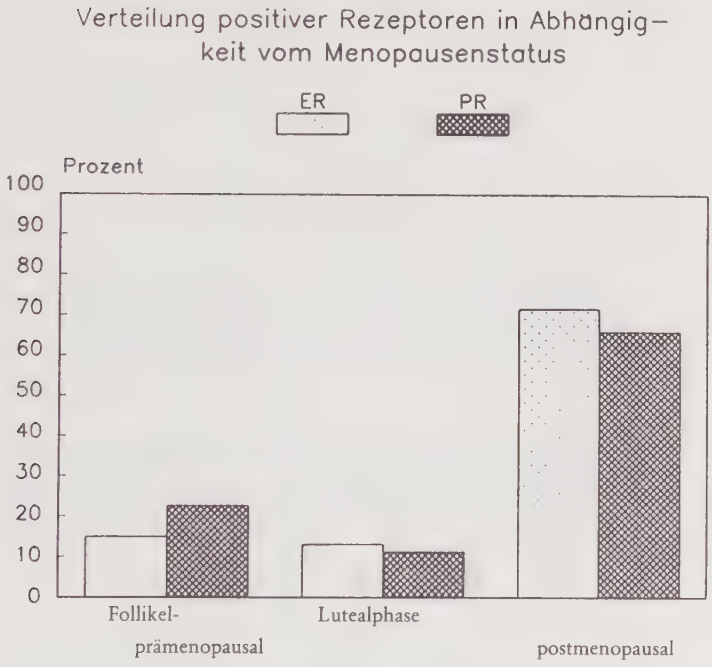


Abb. 4: prozentuale Aufteilung positiver ER und PR in der prämenopausalen Follikel-, Lutealphase und Postmenopause bei Pat. mit Mammacarcinom.

5.5. Nichthormonelle Einflüsse auf den Rezeptorstatus

5.5.1. Gegenseitige Beeinflussung

Die PR-Werte wurden in verschiedenen Gruppen zusammengefaßt und für die dazugehörigen ER-Werte der jeweilige Median bestimmt, wobei nach Rezeptorkombinationen unterschieden wurde.

PR-Wertegruppen in fmol	ER-Gehalt Median in fmol	
	ER+/PR+	ER-/PR+
10 – 20	/	5.0
21 – 50	30.3	7.2
51 – 100	25.9	13.0
101 – 500	113.0	7.0
> 500	276.0	/

PR-Wertegruppen in fmol	ER-Gehalt Median in fmol	
	ER-/PR-	ER+/PR-
0 – 5	3.0	48.0
6 – 10	2.8	54.0
11 – 15	3.9	43.0
16 – 19.9	2.5	90.0

Tab. 5: Beziehung zwischen ER- und PR-Gehalt

Es besteht ein signifikanter Anstieg des ER-Gehaltes bei zunehmend höherem PR-Gehalt für die Rezeptorkombination ER+PR+(Wilcoxon $p < 0.05$). Allerdings läßt sich dadurch nicht feststellen, in welcher Richtung eine Stimulation vorlag.

5.5.2. Patientenalter

Das Alter der Patientinnen läßt sich grob nach dem jeweiligen Menopausenstatus einteilen, so daß Frauen in der Prämenopause den jüngeren und Frauen in der Postmenopause den älteren Patientinnen entsprechen.
So zeigen Tab. 6 und 7 die Höhe der absoluten ER- bzw. PR-Werte in Beziehung zum Menopausenstatus.

ER	prä	post	N
0 – 10	14	19	33
11 – 20	7	7	14
21 – 50	7	11	18
51 – 100	2	11	13
101 – 500	1	15	16
> 500	/	2	2
	31	65	96

Tab. 6: Patientenverteilung nach absoluten ER-Werten

PR	prä	post	N
0 – 10	11	24	35
11 – 20	3	7	10
21 – 50	7	13	20
51 – 100	3	7	10
101 – 500	7	12	19
> 500	/	2	2
	31	65	96

Tab. 7: Patientenverteilung nach absoluten PR-Werten

Für den ER-Gehalt findet man einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen beiden Patientengruppen ($p < 0.005$ x^2-Test). Bei postmenopausalen Patientinnen sind Tumore mit hohem Femtomolgehalt überrepräsentiert. Dieser Unterschied konnte für den PR statistisch nicht gesichert werden. Korreliert man nun direkt das Patientenalter mit dem ER-Gehalt, so ergibt sich ein statistisch signifikanter Anstieg des ER-Gehaltes mit zunehmendem Patientenalter ($p < 0.05$ Wilcoxon).
Auch hier ergibt sich für PR kein entsprechender Zusammenhang.

Abb. 5 a zeigt, wie häufig bei dem untersuchten Patientenkollektiv positive bzw. negative ER-Werte in Abhängigkeit vom Alter vorkommen.
Nach dieser Einteilung steigt der Anteil positiver ER mit zunehmendem Alter signifikant an ($p < 0.05$, Wilcoxon)
Für den PR ergibt sich kein entsprechendes Verhalten (Abb. 5 b).

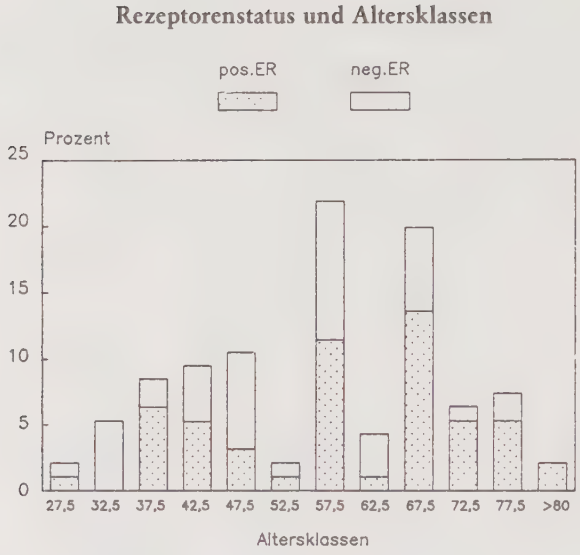


Abb. 5. ER-Status aufgetragen nach Altersklassen. Die Altersangabe erfolgt in Jahren.

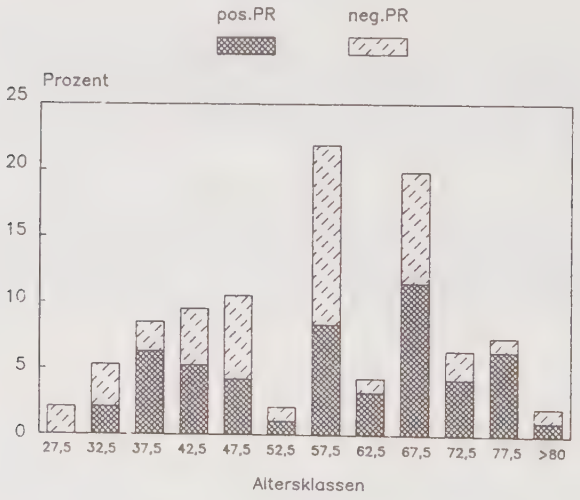


Abb. 6. PR-Status aufgetragen nach Altersklassen. Die Altersangabe erfolgt in Jahren.

5.6. Faktoren ohne Einfluß auf den Rezeptorstatus

5.6.1. Tumorgröße

Abb. 7 zeigt die Abhängigkeit zwischen Tumorgröße und positivem Rezeptorstatus.
Es ergibt sich kein Zusammenhang zwischen Tumorgröße (Stadium) und Rezeptorstatus.

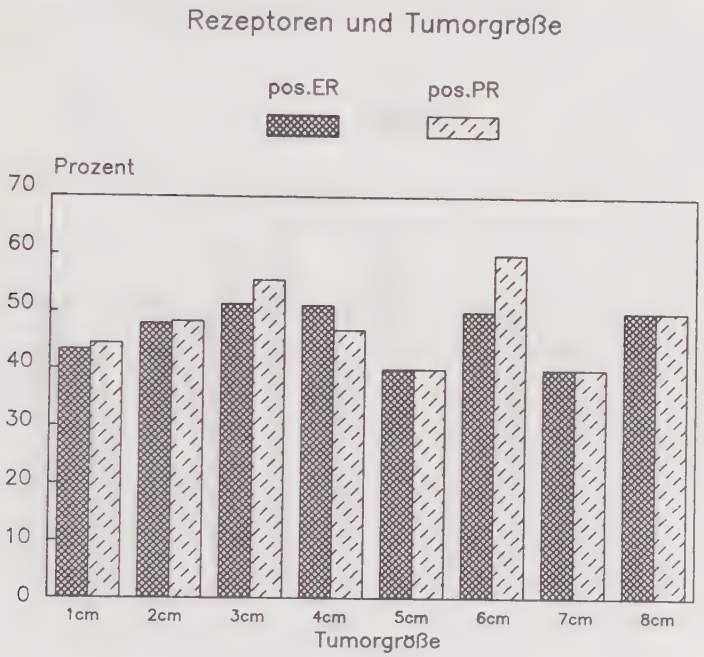


Abb. 7. Abhängigkeit zwischen Tumorgröße und pos. Rezeptorstatus

5.6.2. Histologischer Lymphknotenbefall

Abb. 8 zeigt die Häufigkeit positiver Rezeptorwerte in Abhängigkeit vom Grad des histologischen Lymphknotenbefalls. Auch hier ergibt sich kein Zusammenhang zwischen den einzelnen Graden des Lymphknotenbefalls und einem positiven Rezeptorstatus.

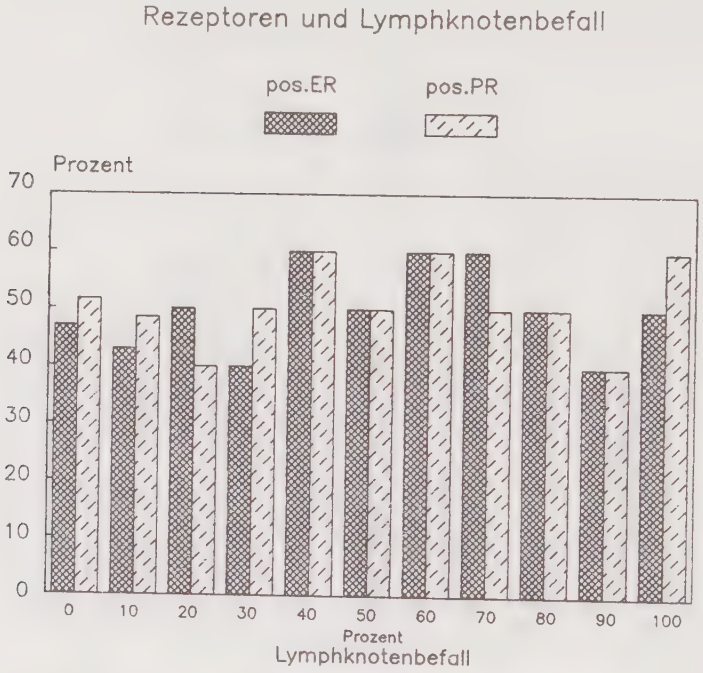


Abb. 8. Häufigkeit pos. Rezeptorwerte in Abhängigkeit vom Grad des histologischen Lymphknotenbefalls

Definition:
Grad des histologischen Lymphknotenbefalles in Prozent
$\triangleq \frac{\text{Zahl der befallenen Lymphknoten}}{\text{Zahl der extirpierten Lymphknoten}}$

6. Hormoneinfluß

6.1. Einfluß von peripheren Plasmahormonen auf den Rezeptorengehalt.

Zur Überprüfung einer möglichen Beeinflussung des Rezeptorgehalts durch das hormonelle Milieu wurden die Plasmaspiegel von E_2, Prog., FSH, LH und Prolaktin mit dem gemessenen Rezeptorgehalt des Tumors verglichen.
Als statistische Methode wurde der Spearman-Test verwendet.
Es ergibt sich folgender Zuisammenhang:

	ER	PR
E_2	n.s.	n.s.
Prog	n.s.	n.s.
FSH	n.s.	n.s.
LH	n.s.	n.s.
Prol.	n.s.	n.s.

n.s. ≙ nicht signifikant

Tab. 8: Einfluß von periph. Plasmahormonen auf zugehörigen Rezeptorwert

Sowohl hohe E_2-Spiegel als auch hohe FSH-Spiegel waren häufig mit positivem ER-Gehalt assoziiert.

6.2. Vergleich der Hormonprofile mit dem Rezeptorstatus

Dazu wurden sämtliche Patientinnen zunächst nach Zyklus- bzw. Menopausenzeitpunkt eingruppiert. Somit ergaben sich drei Hauptgruppen:

a) Follikelphase
b) Lutealphase
c) Postmenopause

Als statistischer Test wurde der Wilcoxontest herangezogen.

Es erfolgte der Vergleich der Hormonwerte zwischen:

1) Pat. mit benignen Brustveränderungen und Mammacarcinompat. mit positiven und negativen ER.
2) Pat. mit benignen Brustveränderungen und Mammacarcinompat. mit positiven und negativen PR.
3) Pat. mit benignen Brustveränderungen und Mammacarcinompat., unterteilt nach dem Rezeptorstatus (ER+/PR+, ER+/PR–, ER–/PR+, ER–/PR–)
4) Pat. mit benignen Brustveränderungen und Mammacarcinompat., unterteilt nach dem Verhältnis ER:PR. (siehe unten!)
5) Mammacarcinompat. mit positiven und negativen ER
6) Mammacarcinompat. mit positiven und negativen PR
7) Mammacarcinompat. innerhalb der verschiedenen Rezeptorkombinationen (ER+PR+, ER+PR–, ER–PR+, ER–PR–)
8) Mammacarcinompat. innerhalb der, durch das Verhältnis ER:PR unterteilten, Gruppen. (siehe unten!)

zu 4) und 8):
Unter Zugrundelegung der absoluten Rezeptorkonzentrationen lassen sich drei weitere Gruppen bilden.
Als Zuordnungskriterium diente folgender Quotient
$F = ER:PR$ für $PR \neq 0$

Gruppe 1: $ER > PR$ $F > 2$
Gruppe 2: $ER \sim PR$ $0.5 < F < 2$
Gruppe 3: $ER < PR$ $F < 0.5$

Das Ergebnis des Vergleichs ...
unter Punkt 1) zeigt Tabelle 9 a + b
unter Punkt 2) zeigt Tabelle 10 a + b
unter Punkt 3) zeigt Tabelle 11
unter Punkt 4) zeigt Tabelle 12 a – c
unter Punkt 5) zeigt Tabelle 13
unter Punkt 6) zeigt Tabelle 14
unter Punkt 7) zeigt Tabelle 15 a + b
unter Punkt 8) zeigt Tabelle 16 a – c

Benigne ◄► pos ER

	Benigne	pos. ER	Wilcoxon
Mediane	**a) Follikelphase**		
E_2	102	132	p = 0.95
Prog	0.7	0.7	p = 0.87
FSH	347	336	p = 0.97
LH	50	56	p = 0.42
Prol	8	17	p = 0.12
	b) Lutealphase		
E_2	130	120	p = 0.83
Prog	13.7	13.5	p = 0.61
FSH	230	209	p = 0.43
LH	34	27	p = 0.28
Prol	9	5	**p = 0.05**
	c) Postmenopausal		
E_2	19	20	p = 0.97
Prog	0.5	0.5	p = 0.71
FSH	2017.5	2166	p = 0.09
LH	187	175	p = 0.90
Prol	6.5	5	p = 0.25

Tab. 9 a

Legende: Vergleich der Hormonwerte zwischen Patientinnen mit benignen Brustveränderungen und Mammacarcinompatientinnen mit positiven (9a) und negativen (9b) ER.

Benigne ◄► neg ER

	Benigne	neg. ER	Wilcoxon
Mediane	**a) Follikelphase**		
E_2	102	130	p = 1.00
Prog	0.7	0.4	p = 0.58
FSH	347	257	p = 0.21
LH	50	42.5	p = 0.26
Prol	8	8	p = 0.98
	b) Lutealphase		
E_2	130	110	p = 0.67
Prog	13.7	21	p = 0.20
FSH	230	215	p = 0.93
LH	34	34	p = 0.41
Prol	9	7.4	p = 0.35
	c) Postmenopausal		
E_2	19	18	**p = 0.05**
Prog	0.5	0.5	p = 0.33
FSH	2017.5	2108	p = 0.26
LH	187	252	p = 0.18
Prol	6.5	5.5	p = 0.84

Tab. 9 b

Benigne ◄► pos PR

	Benigne	pos. ER	Wilcoxon
Mediane	**a) Follikelphase**		
E_2	102	138.5	p = 0.49
Prog	0.7	0.75	p = 0.81
FSH	347	359.5	p = 0.69
LH	50	58.5	p = 0.59
Prol	8	10	p = 0.35
	b) Lutealphase		
E_2	130	98	p = 0.54
Prog	13.7	31.5	**p = 0.04**
FSH	230	209	p = 0.93
LH	34	23.5	p = 0.24
Prol	9	4.5	p = 0.15
	c) Postmenopausal		
E_2	19	20	p = 0.92
Prog	0.5	0.5	p = 0.26
FSH	2017.5	2119	p = 0.20
LH	187	198	p = 0.46
Prol	6.5	5	p = 0.08

Tab. 10 a

Legende: Vergleich der Hormonwerte zwischen Patientinnen mit benignen Brustveränderungen und Mammacarcinompatientinnen mit positiven (10 a) und negativen (10 b) PR

Benigne ◄► neg PR

	Benigne	neg. PR	Wilcoxon
Mediane	**a) Follikelphase**		
E_2	102	124	p = 0.36
Prog	0.7	0.4	P = 0.19
FSH	347	225	**p = 0.02**
LH	50	34	p = 0.19
Prol	8	8	p = 0.68
	b) Lutealphase		
E_2	130	115	p = 0.47
Prog	13.7	14.45	p = 1.00
FSH	230	220	p = 0.49
LH	34	36	p = 0.44
Prol	9	6.8	p = 0.13
	c) postmenopausal		
E_2	19	18	p = 0.08
Prog	0.5	0.5	p = 0.95
FSH	2017.5	2241	p = 0.10
LH	187	185	p = 0.76
Prol	6.5	6	p = 0.46

Tab. 10 b

Hormonwerte bei
ER+PR+ ◄► Benigne
postmenopausal

	ER+PR+	Benigne	Wilcoxon
E_2	21	19	p = 0.64
Prog	0.5	0.5	p = 0.33
FSH	2040	2017.5	p = 0.48
LH	179	187	p = 0.99
Prol	5	6.5	p = 0.09

ER+PR– ◄► Benigne
postmenopausal

	ER+PR–	Benigne	Wilcoxon
E_2	19.5	19	p = 0.48
Prog	0.5	0.5	p = 0.47
FSH	2445	2017.5	**p = 0.01**
LH	167	187	p = 0.79
Prol	5	6.5	p = 0.89

ER–PR+ ◄► Benigne
postmenopausal

	ER–PR+	Benigne	Wilcoxon
E_2	18.5	19	p = 0.26
Prog	0.4	0.5	p = 0.40
FSH	2313	2017.5	p = 0.09
LH	262.5	187	p = 0.09
Prol	5	6.5	p = 0.34

ER–PR– ◄► Benigne
postmenopausal

	ER–PR–	Benigne	Wilcoxon
E_2	17	19	**p = 0.05**
Prog	0.6	0.5	p = 0.47
FSH	1956	2017.5	p = 0.72
LH	197	187	p = 0.51
Prol	7	6.5	p = 0.33

Tab. 11

Legende: *Vergleich der Hormonwerte zwischen Pat. mit benignen Brustveränderungen und Mammacarcinompat. unterteilt nach dem Rezeptorstatus.*

Benigne ◄► ER > PR

	Benigne	ER > PR	Wilcoxon
Mediane	**a) Follikelphase**	Wilcoxon	
E_2	102	129	p = 0.62
Prog	0.7	0.55	p = 0.81
FSH	347	304	p = 0.52
LH	50	54.5	p = 0.68
Prol	8	15	p = 0.34
	b) Lutealphase		
E_2	130	104.5	p = 0.79
Prog	13.7	11.15	p = 0.60
FSH	230	328	p = 0.10
LH	34	24.5	p = 0.20
Prol	9	5	p = 0.09
	c) postmenopausal		
E_2	19	19	p = 0.59
Prog	0.5	0.5	p = 0.76
FSH	2017.5	2290	**p = 0.04**
LH	187	174	p = 0.95
Prol	6.5	5.25	p = 0.88

Tab. 12 a

Legende: Vergleich der Hormonwerte zwischen Patientinnen mit benignen Brustveränderungen und Mammacarcinompatientinnen, unterteilt nach dem Verhältnis ER:PR.

Benigne ◄► ER ~ PR

	Benigne	ER ~ PR	Wilcoxon
Mediane	**a) Follikelphase**		
E_2	102	132	p = 0.32
Prog	0.7	0.5	p = 0.40
FSH	347	309	p = 0.89
LH	50	56	p = 0.96
Prol	8	12.5	p = 0.62
	b) Lutealphase		
E_2	130	109	p = 0.72
Prog	13.7	26	p = 0.21
FSH	230	210	p = 0.61
LH	34	28	p = 0.49
Prol	9	6.8	p = 0.33
	c) postmenopausal		
E_2	19	16	p = 0.09
Prog	0.5	0.35	p = 0.14
FSH	2017.5	2119	p = 0.36
LH	187	181.5	p = 0.65
Prol	6.5	5	p = 0.41

Tab. 12 b

Legende: Vergleich der Hormonwerte zwischen Patientinnen mit benignen Brustveränderungen und Mammacarcinompatientinnen, unterteilt nach dem Verhältnis ER:PR.

Benigne ◄► ER < PR	Benigne	ER < PR	Wilcoxon
Mediane	**a) Follikelphase**		
E_2	102	78	p = 0.46
Prog	0.7	0.6	p = 0.90
FSH	347	242	p = 0.20
LH	50	37	p = 0.29
Prol	8	10	p = 0.57
	b) Lutealphase		
E_2	130	144	p = 0.87
Prog	13.7	13.5	p = 0.61
FSH	230	209	p = 0.97
LH	34	34	p = 0.59
Prol	9	5.6	p = 0.28
	c) postmenopausal		
E_2	19	20	p = 0.66
Prog	0.5	0.5	p = 0.85
FSH	2017.5	2086	p = 0.37
LH	187	241	p = 0.28
Prol	6.5	5	p = 0.23

Tab. 12 c

Legende: Vergleich der Hormonwerte zwischen Patientinnen mit benignen Brustveränderungen und Mammacarcinompatientinnen, unterteilt nach dem Verhältnis ER:PR.

pos. ER ◄► neg. ER	pos ER	neg. ER	Wilcoxon
	a) Follikelphase		
E_2	132	130	p = 0.86
Prog	0.7	0.4	p = 0.41
FSH	336	257	p = 0.38
LH	56	42.5	p = 0.29
Prol	17	8	p = 0.16
	b) Lutealphase		
E_2	120	110	p = 0.65
Prog	13.5	21	p = 0.40
FSH	209	215	p = 1.00
LH	27	34	p = 0.66
Prol	5	7.4	p = 0.77
	c) postmenopausal		
E_2	20	18	p = 0.12
Prog	0.5	0.5	p = 0.55
FH	2166	2108	p = 0.83
LH	175	252	p = 0.07
Prol	5	5.5	p = 0.21

Tab. 13

Legende: Vergleich der Hormonwerte zwischen Mammacarcinompatientinnen mit positiven und negativen ER

	pos. PR ◄ ► neg. PR		
	pos. PR	neg. PR	Wilcoxon
	a) Follikelphase		
E_2	138.5	124	**p = 0.05**
Prog	0.75	0.4	**p = 0.04**
FSH	359.5	225	**p = 0.04**
LH	58.5	34	p = 0.11
Prol	10	8	p = 0.85
	b) Lutealphase		
E_2	98	115	p = 0.56
Prog	31.5	14.45	p = 0.17
FSH	209	220	p = 0.35
LH	23.5	36	p = 0.28
Prol	4.5	6.8	p = 0.66
	c) postmenopausal		
E_2	20	18	p = 0.20
Prog	0.5	0.5	p = 0.30
FSH	2119	2241	p = 0.68
LH	198	185	p = 0.72
Prol	5	6	**p = 0.02**

Tab. 14

Legende: Vergleich der Hormonwerte zwischen Mammacarcinompatientinnen mit positiven und negativen PR.

ER+/PR+ ◄► ER+/PR–

	ER+/PR+	ER+/PR–	Wilcoxon
	postmenopausal		
E_2	21	19.5	p = 0.38
Prog	0.5	0.5	p = 0.18
FSH	2040	2445	p = 0.12
LH	179	167	p = 0.60
Prol	5	5	p = 0.26

ER+/PR+ ◄► ER–/PR+

	ER+/PR+	ER–/PR+	Wilcoxon
	postmenopausal		
E_2	21	18.5	p = 0.36
Prog	0.5	0.4	p = 0.72
FSH	2040	2313	p = 0.28
LH	179	262.5	**p = 0.03**
Prol	5	5	p = 0.93

ER+/PR+ ◄► ER–/PR–

	ER+/PR+	ER–/PR–	Wilcoxon
	postmenopausal		
E_2	21	17	p = 0.11
Prog	0.5	0.6	p = 0.88
FSH	2040	1956	p = 0.95
LH	179	197	p = 0.51
Prol	5	7	**p = 0.03**

Tab. 15 a

Legende: *Vergleich der Hormonwerte von Mammacarcinompatientinnen innerhalb der verschiedenen Rezeptorkombinationen*

ER+/PR– ◄► ER–/PR+

	ER+/PR–	ER–/PR+	Wilcoxon
	postmenopausal		
E_2	19.5	18.5	p = 0.66
Prog	0.5	0.4	p = 0.24
FSH	2445	2313	p = 0.66
LH	167	262.5	p = 0.08
Prol	5	5	p = 0.43

ER+/PR– ◄► ER–/PR–

	ER+/PR–	ER–/PR–	Wilcoxon
	postmenopausal		
E_2	19.5	17	p = 0.45
Prog	0.5	0.6	p = 0.40
FSH	2445	1956	p = 0.11
LH	167	197	p = 0.35
Prol	5	7	p = 0.43

ER–/PR+ ◄► ER–/PR–

	ER–/PR+	ER–/PR–	Wilcoxon
	postmenopausal		
E_2	18.5	17	p = 0.52
Prog	0.4	0.6	p = 0.69
FSH	2313	1956	p = 0.29
LH	262.5	197	p = 0.72
Prol	5	7	p = 0.09

Tab. 15 b

Legende: Vergleich der Hormonwerte von Mammacarcinompatientinnen innerhalb der verschiedenen Rezeptorkombinationen

ER > PR ◄► ER < PR

	ER > PR	ER < PR	Wilcoxon
	a) Follikelphase		
E_2	129	78	p = 0.90
Prog	0.55	0.6	p = 1.00
FSH	304	242	p = 0.90
LH	54.5	37	p = 0.90
Prol	15	10	p = 0.55
	b) Lutealphase		
E_2	104.5	144	p = 0.77
Prog	11.15	13.5	p = 0.63
FSH	328	209	p = 0.10
LH	24.5	34	p = 0.59
Prol	5	5.6	p = 0.91
	c) postmenopausal		
E_2	19	20	p = 0.95
Prog	0.5	0.5	p = 0.99
FSH	2290	2086	p = 0.35
LH	174	241	p = 0.21
Prol	5.25	5	p = 0.37

Tab. 16 a

Legende: Vergleich der Hormonwerte von Mammacarcinompatientinnen innerhalb der, durch das Verhältnis ER:PR unterteilten Gruppen.

ER > PR ◄► ER ~ PR

	ER > PR	ER ~ PR	Wilcoxon
	a) Follikelphase		
E_2	129	132	p = 0.84
Prog	0.55	0.5	p = 1.00
FSH	304	309	p = 0.84
LH	54.5	56	p = 1.00
Prol	15	12.5	p = 1.00
	b) Lutealphase		
E_2	104.5	109	p = 0.59
Prog	11.15	26	**p = 0.05**
FSH	328	210	p = 0.21
LH	24.5	28	p = 0.59
Prol	5	6.8	p = 0.59
	c) postmenopausal		
E_2	19	16	p = 0.20
Prog	0.5	0.35	p = 0.26
FSH	2290	2119	p = 0.52
LH	174	181.5	p = 0.53
Prol	5.25	5	p = 0.45

Tab. 16 b

Legende: Vergleich der Hormonwerte von Mammacarcinompatientinnen innerhalb der, durch das Verhältnis ER:PR unterteilten Gruppen.

	ER < PR ◄► ER ~ PR		
	ER < PR	ER ~ PR	Wilcoxon
	a) Follikelphase		
E_2	78	132	p = 0.59
Prog	0.6	0.5	p = 0.60
FSH	242	309	p = 0.78
LH	37	56	p = 0.68
Prol	10	12.5	p = 0.81
	b) Lutealphase		
E_2	144	109	p = 0.81
Prog	13.5	26	p = 0.49
FSH	209	210	p = 0.89
LH	34	28	p = 1.00
Prol	5.6	6.8	p = 0.89
	c) postmenopausal		
E_2	20	16	p = 0.24
Prog	0.5	0.35	p = 0.32
FSH	2086	2119	p = 0.91
LH	241	181.5	p = 0.25
Prol	5	5	p = 0.98

Tab. 16 c

Legende: Vergleich der Hormonwerte von Mammacarcinompatientinnen innerhalb der, durch das Verhältnis ER:PR unterteilten Gruppen.

In den folgenden Abb. 9 – 13 werden die Mediane der 5 untersuchten Plasmahormonspiegel jeweils nach Menopausenstatus (Follikel-, Lutealphase, Postmenopause) und für alle gebildeten Patientenunterteilungen dargestellt.
Im einzelnen bedeuten:

Ben. ≙ Frauen mit benignen Veränderungen der Brust
ER+ ≙ Mammacarcinompat. mit pos. ER-Status
ER− ≙ Mammacarcinompat. mit neg. ER-Status
PR+ ≙ Mammcarcinompat. mit pos. PR-Status
PR− ≙ Mammacarcinompat. mit neg. PR-Status
++ ≙ Mammacarcinompat. mit der Rezeptorkomb. ER+PR+
+− ≙ Mammacarcinompat. mit der Rezeptorkomb. ER+PR−
−+ ≙ Mammacarcinompat. mit der Rezeptorkomb. ER−PR+
−− ≙ Mammacarcinompat. mit der Rezeptorkomb. ER−PR−
ER> ≙ Mammacarcinompat. mit dem Quotient der absoluten Rezeptorwerte ER:PR = F F > 2
ER~ ≙ Mammacarcinompat. mit dem Quotient der absoluten Rezeptorwerte ER:PR = F 0.5 < F < 2
ER< ≙ Mammacarcinompat. mit dem Quotient der absoluten Rezeptorwerte ER:PR = F F < 0.5

Abb. 9 a – c zeigen die Östradiolwerte
Abb. 10 a – c zeigen die Progesteronwerte
Abb. 11 a – c zeigen die Werte des Follikelstimulierenden Hormones
Abb. 12 a – c zeigen die Werte des Luteinisierenden Hormones
Abb. 13 a – c zeigen die Prolaktinwerte

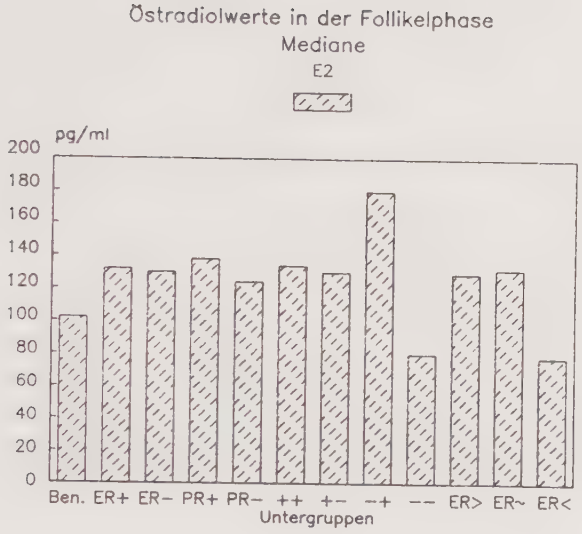

Östradiolwerte in der Follikelphase
Mediane
E2
pg/ml
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
Ben. ER+ ER– PR+ PR– ++ +– –+ –– ER> ER~ ER<
Untergruppen

Abb. 9 a

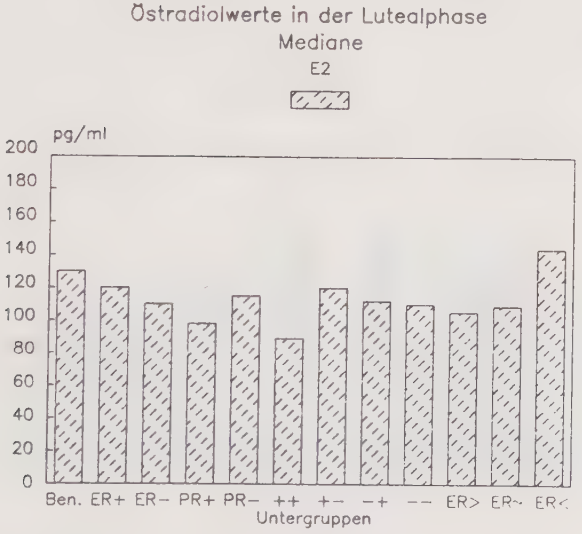

Östradiolwerte in der Lutealphase
Mediane
E2
pg/ml
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
Ben. ER+ ER– PR+ PR– ++ +– –+ –– ER> ER~ ER<
Untergruppen

Abb. 9 b

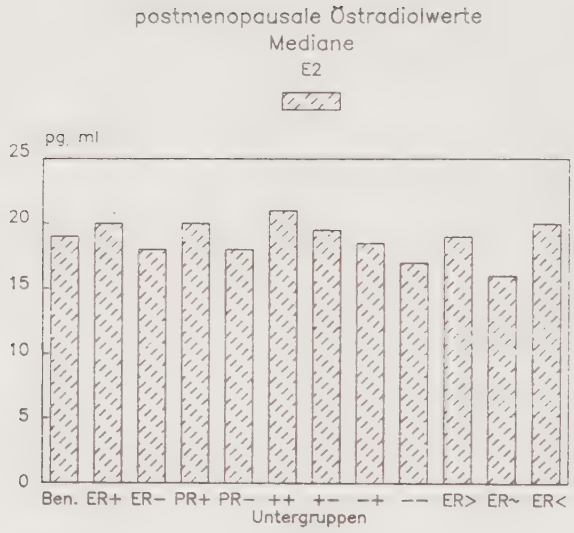


Abb. 9 c

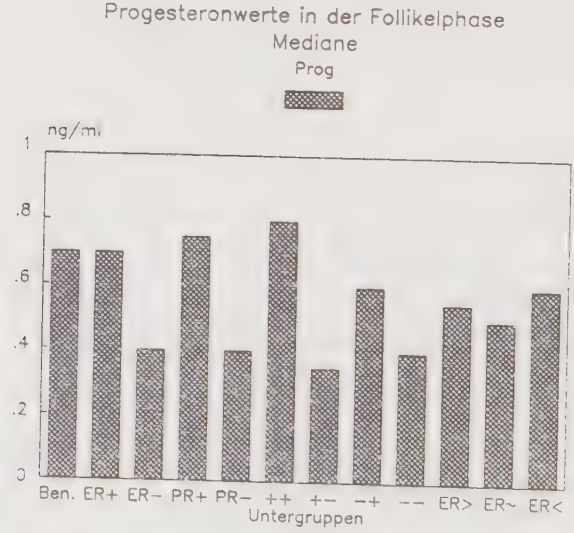


Abb. 10 a

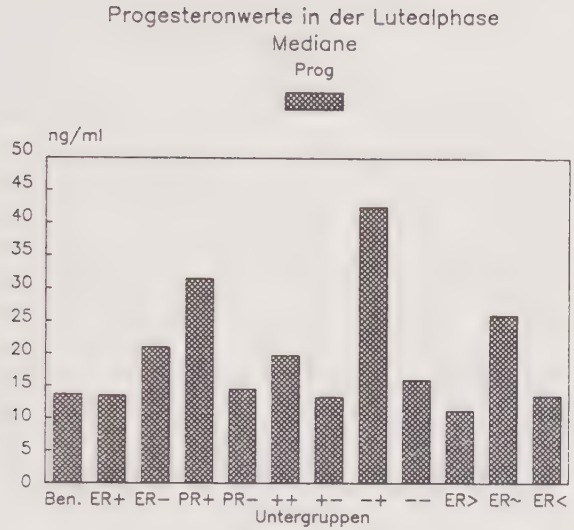


Abb. 10 b

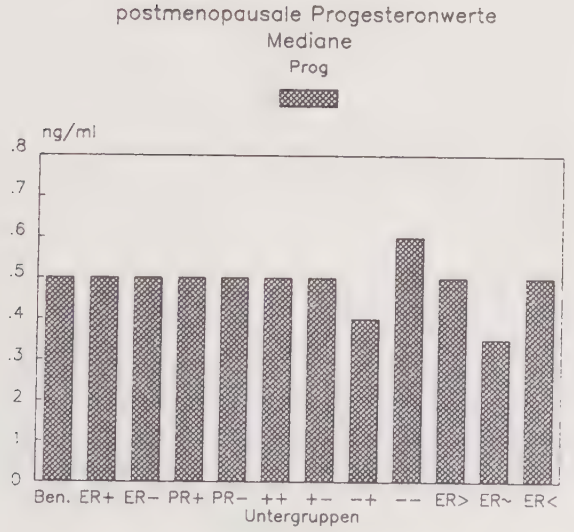


Abb. 10 c

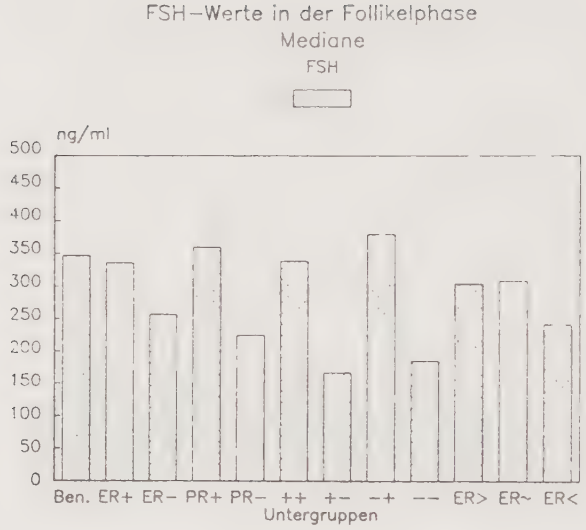


Abb. 11 a

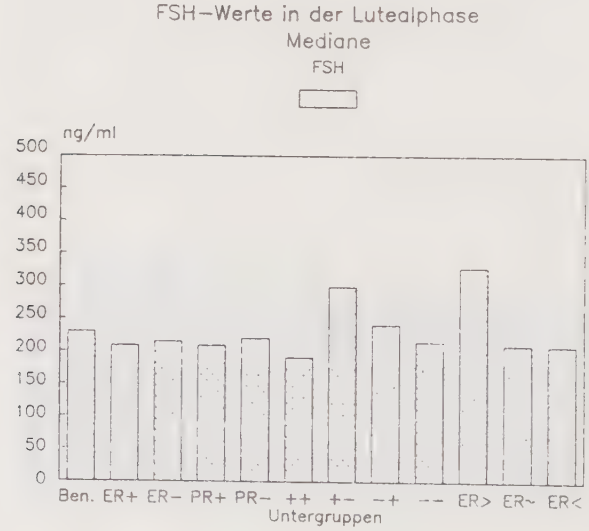


Abb. 11 b

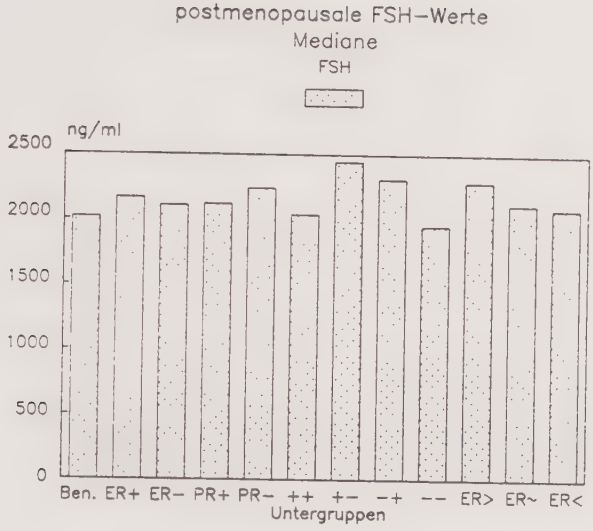


Abb. 11 c

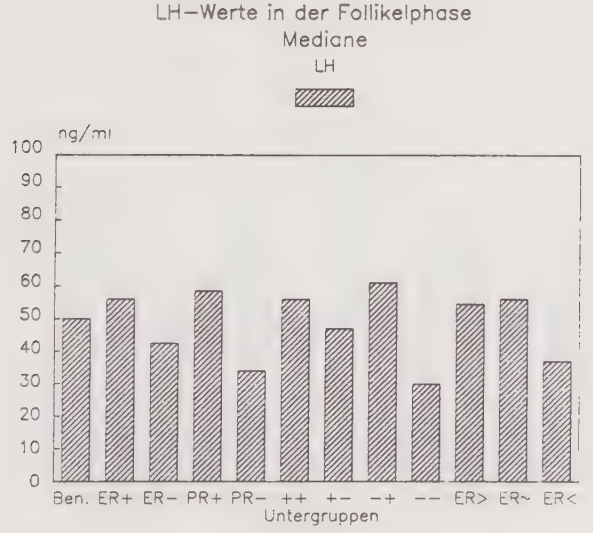


Abb. 12 a

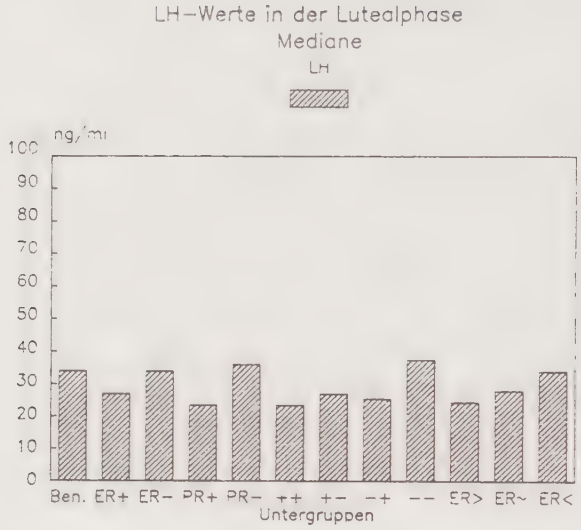


Abb. 12 b

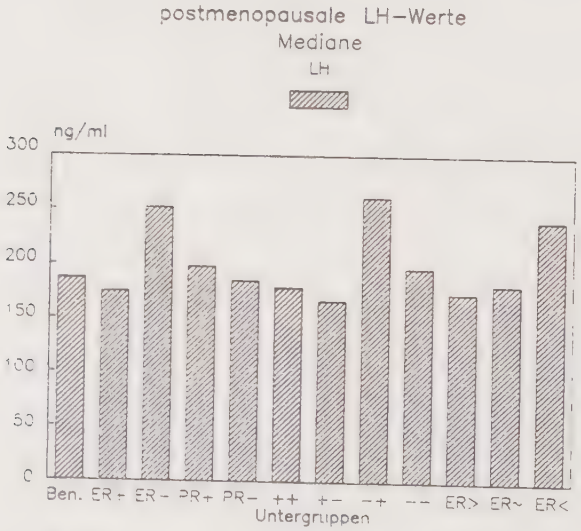


Abb. 12 c

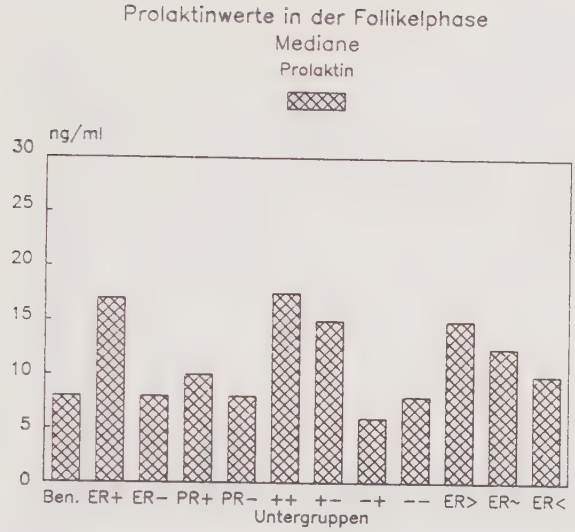


Abb. 13 a

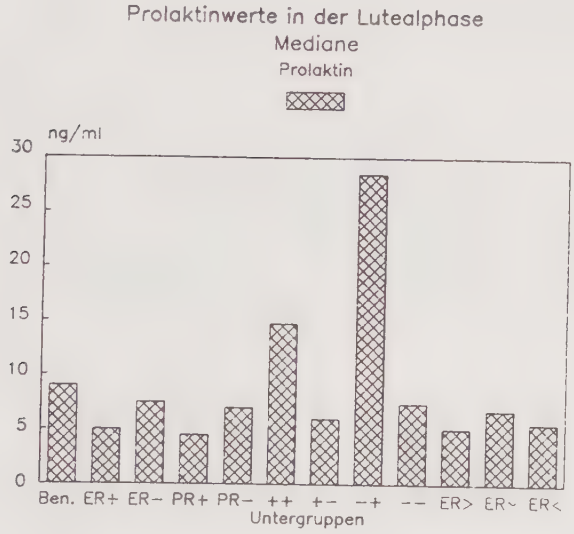


Abb. 13 b

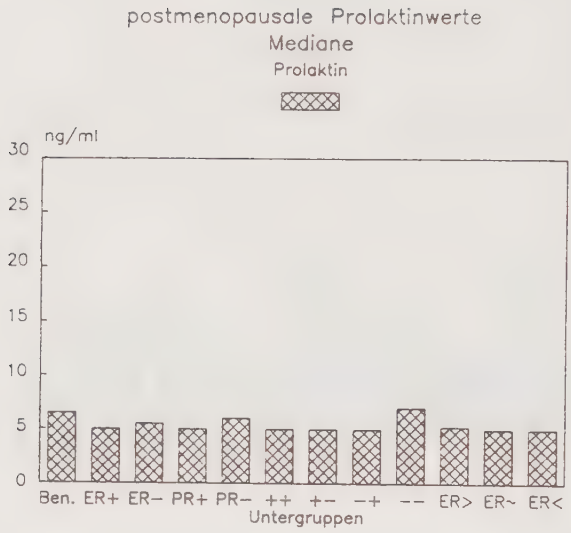

postmenopausale Prolaktinwerte
Mediane
Prolaktin
ng/ml
30
25
20
15
10
5
0
Ben. ER+ ER– PR+ PR– ++ +– –+ –– ER> ER~ ER<
Untergruppen

Abb. 13 c

Gegenüber Pat. mit benignen Brustveränderungen haben Mammacarcinompat. mit:	E_2			Prog			FSH			LH			Prolaktin		
	Foll.	Lut.	Post.	Foll.	Lut.	Post.	Foll.	Lut.	Post.	Foll.	Lut.	Post.	Foll.	Lut.	Post.
1) pos ER	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	↓	–
neg ER	–	–	↓	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
2) pos PR	–	–	–	–	↑	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
neg PR	–	–	–	–	–	–	↓	–	–	–	–	–	–	–	–
3) ER+PR+			–			–			–			–			–
ER+PR–			–			–			↑			–			–
ER–PR+			–			–			–			–			–
ER–PR–			↓			–			–			–			–
4) ER > PR	–	–	–	–	–	–	–	–	↑	–	–	–	–	–	–
ER ~ PR	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
ER < PR	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
einen ..... Hormonspiegel! (aus der Tabelle abzulesen)															

Legende:
– : indifferenten Hormonspiegel
↑ : höheren Hormonspiegel
↓ : niedrigeren Hormonspiegel

Tab. 17: Zusammenstellung des Vergleichs der Hormonwerte zwischen Patientinnen mit benignen Veränderungen und Mammacarcinompatientinnen, unterteilt jeweils nach den Rezeptorenstatus.

Gegenüber dem links aufgeführten Rezeptorstatus haben Mammacarcinompat. mit rechts aufgeführtem Rezeptorstatus einen ... Hormonspiegel!		E_2			Prog			FSH			LH			Prolaktin		
links	rechts	Foll.	Lut.	Post.	Foll.	Lut.	Post.	Foll.	Lut.	Post.	Foll.	Lut.	Post.	Foll.	Lut.	Post.
pos ER	neg ER	–	–	–	–	–		–	–	–	–	-	–	–	–	–
pos PR	neg ER	↓	–	–	↓	–	–	↓	–	–	–	–	–	–	–	↑
ER+PR+	ER+PR–			–			–			–			–			–
ER+PR+	ER–PR+						–			–			↑			–
ER+PR+	ER–PR–			–			–			–			–			↑
ER+PR–	ER–PR+			–			–			–			–			–
ER+PR–	ER–PR–			–			–			–			–			–
ER–PR+	ER–PR–			–			–			–			–			–
ER > PR	ER < PR	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
ER > PR	ER ~ PR	–	–	–	–	↑	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
ER < PR	ER ~ PR	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–

Legende: – : indifferenten Hormonspiegel
↑ : höheren Hormonspiegel
↓ : niedrigeren Hormonspiegel

Tab. 18: Zusammenstellung des Vergleichs der Hormonwerte innerhalb der Mammacarcinompatientinnen, unterteilt jeweils nach Rezeptorstatus.

7. Diskussion

7.1. Hormoneinfluß

7.1.1. E_2

Bei einem Vergleich von Frauen mit benignen Veränderungen der Brust mit Mammacarcinompatientinnen ergab sich übereinstimmend bei allen bisherigen Untersuchungen folgendes Bild: Kein signifikanter Unterschied in den Plasmaöstradiolspiegeln beider Gruppen. Dies gilt sowohl für prä- als auch postmenopausale Frauen. Dies bestätigen: *Skinner 1974, McFadyen 1976, Malarkey 1976, Borkowski 1977, Jones 1977.* Ebenfalls keinen signifikanten Unterschied fand *Sitruk-Ware* bei der Untersuchung der Plasmaöstradiolwerte von gesunden Frauen und solchen mit benignen Veränderungen der weiblichen Brust. Dieses Ergebnis ließ sich an unseren Daten ebenfalls zeigen: Die Werte von Frauen mit benignen Veränderungen unterschieden sich sowohl prä- als auch postmenopausal nicht von denjenigen aller untersuchter Mammacarcinompatientinnen.
Auf differenziertere Ergebnisse stießen wir erst bei einer Unterteilung der Gruppe der Mammacarcinompatientinnen in ER pos und ER neg; PR pos und PR neg; nach der Rezeptorkombination (ER+PR+, ER+PR–, ER–PR+, ER–PR–); nach dem Verhältnis der Absolutwerte ER:PR (siehe oben). Dabei fand sich bei postmenopausalen Mammacarcinompatientinnen mit negativem ER-Status ein niedrigerer E_2- Spiegel ($p < 0.05$) im Vergleich zu Frauen mit benignen Veränderungen. Erwartungsgemäß ließ sich auch ein niedrigerer E_2-Spiegel für die Mammacarcinompatientinnen mit der Rezeptorkombination ER–PR– finden. Ansonsten war dieser differenzierte Vergleich ebenfalls unauffällig.
Ferner fand *Drafta et. al. 1982,* daß zirkulierende E_2-Spiegel bei Frauen in der Postmenopause mit ER positiven Tumoren höher waren ($p < 0.05$) als bei solchen mit ER negativen Tumoren. Allerdings beschreibt *Nomura 1977,* daß bei japanischen Mammacarcinompatientinnen mit niedrigen Plasmaöstradiolspiegeln ER positive Tumore ebenso häufig sind wie bei solchen mit hohen Plasmaöstradiolspiegeln. Für unsere eigenen Daten fand sich bei der gleichen Gegenüberstellung nur eine Tendenz ($p = 0.12$) für höhere E_2-Spiegel bei positiven ER-Tumoren.
Weiterhin fällt bei der Betrachtung von Mammacarcinompatientinnen mit positiven bzw. negativen PR auf, daß sich für negative PR-Tumore in der Follikelphase niedrigere E_2-Spiegel ergeben. Dies paßt sehr gut in das Bild der östradiolgesteuerten Rezeptorsynthese.
Der Vergleich der E_2-Spiegel von Mammacarcinompatientinnen innerhalb der verschiedenen Rezeptorkombinationen blieb unauffällig, was das Ergebnis von *Saez et. al. 1978* nur bestätigt. Unter dem Gesichtspunkt, ob ein bestimmtes stimulierendes hormonelles Milieu für das Verhältnis der beiden untersuchten Rezeptoren zueinander maßgebend ist, wurden die Mammacarcinompatientinnen in Gruppen eingeteilt, denen verschiedene Verhältnisse der Rezeptorwerte zugrunde lagen. (siehe oben!)
Insgesamt läßt sich feststellen, daß der E_2-Spiegel das Verhältnis der Rezeptorwerte **nicht** beeinflußt.
Selbst bei Patientinnen mit hohem ER- und niedrigem PR-Gehalt, bzw. Patientinnen mit niedrigem ER- und hohem PR-Gehalt unterscheidet sich der E_2-Spiegel kaum.
Abschließend läßt sich die gefundene Tendenz bestätigen, daß hohe E_2-Spiegel den ER-Gehalt positiv beeinflussen. Saez berichtet ebenfalls von einer signifikant positiven Korrelation zwischen Plasma E_2-Spiegel und ER-Gehalt für ER+PR+ postmenopausale Frauen.

7.1.2. Progesteron

Bisher liegen noch wenige Arbeiten über Plasmaprogesteron und Brustkrebs vor. *Malarkey* beschreibt 1976 normale Progesteronspiegel bei prä- und postmenopausalen Mammacarcinompatientinnen ohne irgendwelche Auffälligkeiten. Des weiteren liegt eine Studie von *Bulbrook* vor, in der er aufzeigt, daß Mammacarcinompatientinnen und stark gefährdete Pat. ein erniedrigtes Plasmaprogesteron in der Lutealphase aufweisen. Dagegen konnte er für die Postmenopause keine Beziehung zwischen Plasmaprogesteronspiegeln und dem Risiko einer Erkrankung nachweisen.

Ebenso beschreibt *Drafta et. al. 1980* einen gegenüber Normalpersonen erniedrigten Progesteronspiegel in der Lutealphase von Mammacarcinompatientinnen. Die beschriebenen Veränderungen dieser Pat. wurden als luteale Insuffizienz gewertet, die ebenso bei Pat. mit benignen Veränderungen der Brust nachgewiesen werden konnte. *(Sitruk-Ware et. al. 1977, Mauvais-Jarvis 1976, Bulbrook 1978).*

Ein Vergleich zwischen Pat. mit benignen Veränderungen und Mammacarcinompatientinnen dürfte aus diesem Grunde wenig Auffälliges ergeben, was dann auch für unsere Daten zutraf. Erst bei weiterer Aufschlüsselung der Mammacarcinompatientinnen in verschiedene Gruppen (siehe oben) ergab sich genaueres. In der Lutealphase zeigten sich bei Mammacarcinompatientinnen mit positiven PR-Tumoren gegenüber Frauen mit benignen Veränderungen höhere Progesteronspiegel, was aber nicht überbewertet werden sollte, da alle übrigen Vergleiche unauffällig ausfielen.

Bei der Betrachtung der Mammacarcinompatientinnen untereinander war der Vergleich der Progesteronspiegel bei positiven bzw. negativen ER-Tumoren unauffällig, wohingegen er bei positiven und negativen PR-Tumoren für negative PR-Tumore niedrigere Progesteronspiegel in der Follikelphase erbrachte. Weitergehend ergaben sich bei postmenopausalen Pat. keine Unterschiede bei den Progesteronspiegeln für die verschiedenen Rezeptorkombinationen. Dies entspricht ganz den Untersuchungen von *Saez et. al. 1978.*

Interessant ist auch die Untersuchung über das Verhältnis von ER- zu PR-Gehalt, denn hier zeigt sich ein höherer Progesteronspiegel in der Lutealphase für Patientinnen, bei denen sich die Rezeptorwerte in etwa entsprechen, gegenüber solchen, bei denen der ER-Gehalt deutlich über dem PR-Gehalt liegt.

Dies gibt Anlaß zu der Schlußfolgerung, daß hohe Progesteronwerte prämenopausal mit positiven PR-Tumoren korrelieren. Dies steht allerdings im Widerspruch zu vielen Literaturangaben, unter anderen *Saez et. al. 1978,* die für positive PR-Tumore prämenopausal niedrigere Progesteronspiegel fanden. Unsere Ergebnisse für postmenopausale Pat. decken sich wieder mit den Literaturangaben.

7.1.3. FSH

Bei Messungen von Plasma FSH-Konzentrationen wurden von der Mehrzahl der Untersucher auch bei Mammacarcinompatientinnen normale Werte festgestellt. So beschreiben *McFadyen 1976, Malarkey 1976, Wang 1976, Zumoff 1978* und *Drafta et. al. 1980* normale FSH-Spiegel bei postmenopausalen Mammacarcinompatientinnen. Bei prämenopausalen Mammacarinompatientinnen berichten *Malarkey et. al. 1976* und *Drafta et. al. 1982* ebenfalls über normale FSH-Spiegel. Nur *Mill 1976* dagegen fand erhöhte FSH-Spiegel bei prämenopausalen Mammacarcinompatientinnen.

Durch den bereits erwähnten Vergleich zwischen Frauen mit benignen bzw. malignen Veränderungen ergab sich folgendes:

1. niedrigere FSH-Werte für Frauen mit negativem PR-Tumor in der Follikelphase
2. höhere FSH-Werte für postmenopausale Frauen mit der Rezeptorkombination ER+PR–

3. höhere FSH-Werte für postmenopausale Frauen mit dem Verhältnis der absoluten Rezeptorwerte ER > PR

Der Vergleich der Mammacarcinompatientinnen untereinander erbrachte keine größere Unterschiede: Der FSH-Spiegel unterschied sich nicht zwischen positiven und negativen ER-Tumoren, zwischen den verschiedenen Rezeptorkombinationen und Rezeptorverhältnisse. In der Follikelphase war FSH bei Frauen mit negativem PR-Status niedriger als bei Frauen mit positivem PR-Status.
Unter Berücksichtigung der oben erwähnten Literatur ist dieser relativ unauffällige Vergleich nicht überraschend. Insgesamt bleibt aber festzustellen, daß diese Ergebnisse und das Ergebnis über den Einfluß von FSH auf den Rezeptorengehalt die Annahme unterstützen, daß höhere FSH-Spiegel bei positivem ER-Status vorliegen; wohl am ehesten zu interpretieren im Sinne einer verborgenen nicht meßbaren Östrogenstimulation. Entsprechend scheint sich bei negativem PR-Status ein niedrigerer FSH-Wert zu finden.

7.1.4. LH

McFadyen 1976, Malarkey 1976, Wang 1976 fanden normale LH-Konzentrationen bei postmenopausalen Mammacarcinompatientinnen. Zum selben Ergebnis kam *McFadyen* für prämenopausale Mammacarcinompatientinnen.
Demgegenüber steht eine Studie von *Zumoff*, die erniedrigte LH-Spiegel für prämenopausale Mammacarcinompatientinnen in der Lutealphase beschreibt, was von *Drafta et. al. 1980* bestätigt werden konnte.
Unsere eigenen Untersuchungen zeigen beim Vergleich zwischen Frauen mit benignen und malignen Veränderungen keinerlei Auffälligkeit in bezug auf den LH-Spiegel. Der Vergleich der Mammacarcinompatientinnen untereinander ergab nur eine Auffälligkeit: Postmenopausale Patientinnen mit der Rezeptorkombination ER–PR+ wiesen höhere LH-Spiegel auf, als diejenigen Patientinnen mit der Rezeptorkombination ER+PR+. Der Vergleich zwischen positiven ER-Tumoren und negativen ER-Tumoren weist ebenfalls tendenziell ($p = 0.07$) auf höhere LH-Spiegel bei negativen ER-Tumoren hin.
Insgesamt stimmen die Ergebnisse mit ihrem unauffälligen Bild gut mit den Literaturangaben über normale LH-Werte bei Mammacarcinompatientinnen überein.

7.1.5. Prolaktin

Zahlreiche Studien über Plasmaprolaktin bei Brustkrebs liegen vor. Über normale Prolaktinspiegel bei Mammacarcinompatientinnen, sowohl prä- als auch postmenopausal, berichten Untersuchungen von *Boyns 1973, Wilson 1974, Franks 1974, Kwa 1974, Sheth 1975, Jones 1977 und Drafta et. al. 1980.*
Mittra et. al. (1974) veröffentlichte eine Arbeit über basale und TRH-stimulierte Prolaktinspiegel. Dabei waren prä- und postmenopausal die Basalwerte unauffällig, es zeigte sich jedoch ein zwar leichter, aber signifikanter Anstieg des Prolaktin auf Stimulation. *Malarkey 1976* berichtet von normalen 24 Std.-Mittelwert-Prolaktinspiegel bei prämenopausalen Mammacarcinompatientinnen und zugleich von unter dem Normalwert liegende Werte bei postmenopausalen Mammacarcinompatientinnen. Ferner wurde immer wieder von einem geringen Prozentsatz von Mammacarcinompatientinnen mit erhöhten Prolaktinspiegeln berichtet *(Jones 1977, McFadyen 1976, ...)*, wofür es keine offensichtliche Erklärung gibt, da auch das klinische Bild und der Verlauf keinen Zusammenhang erkennen lassen. Die überwiegende Mehrzahl der Mammacarcinompatientinnen scheint einen normalen Prolaktinspiegel zu besitzen.
Unsere Untersuchungen zeigen beim Vergleich von Patientinnen mit benignen bzw. malignen Veränderungen kaum Unterschiede, bei überwiegend im Norm-

bereich liegenden Prolaktinspiegeln. Auffällig ist lediglich ein relativ niedrigerer Prolaktinspiegel bei ER positiven Tumoren.
Der Vergleich der Mammacarcinompatientinnen untereinander zeigt wie erwartet, ebenfalls wenig Auffälligkeiten. ER positive Tumore unterscheiden sich im Prolaktinspiegel nicht von ER negativen Tumoren.
In der Postmenopause zeigt sich allerdings bei negativen PR-Tumoren ein relativ höherer Prolaktinspiegel als bei positiven PR-Tumoren. Dies spiegelt sich als höherer Prolaktinspiegel bei der Rezeptorkombination ER–PR– im Vergleich zu der Rezeptorkombination ER+PR+ wieder.
Die übrigen Vergleiche bleiben unauffällig.
Zu der Feststellung höherer Prolaktinwerte bei negativem PR ist folgendes zu sagen: Es scheint festzustehen, daß deutlich erhöhte Prolaktinwerte eine schlechte Prognose signalisieren *(W. Holtkamp 1984)*. Dies paßt sehr gut zu der Beobachtung, daß negative PR-Tumore eine deutlich geringere Remissionsrate haben *(H.-E. Wander 1982)*.
Abschließend lassen sich über den Hormoneinfluß folgende Aussagen treffen: (Abb. 18 und 19)

1. Mammacarcinompatientinnen unterscheiden sich hormonell nur geringfügig von Frauen mit benignen Veränderungen der weiblichen Brust.
2. Der unterschiedliche Rezeptorstatus bei Mammacarcinompatientinnen kann insgesamt nicht durch verschiedenartige hormonelle Situationen erklärt werden.

Eine Ausnahme hiervon bildet der Progesteronrezeptor: Für negative PR-Tumoren ergeben sich für die Follikelphase erniedrigte E_2, Prog. und FSH-Spiegel, ferner ein erhöhter Prolaktinspiegel in der Postmenopause. In dieser Richtung weisen die Untersuchungen von *Bulbrook 1974, Zumoff et. al. 1975, v. Werder 1976*, welche aufgrund von Hormonanalysen Kriterien für eine Hormontherapie bei Mammacarcinompatientinnen vergeblich festzulegen versuchten.

7.2. Nichthormonelle Einflußgrößen auf den Rezeptorstatus

7.2.1. gegenseitige Beeinflussung

Für die Rezeptorkombination ER+PR+ konnte ein signifikanter Anstieg des ER-Gehaltes bei zunehmend höherem PR-Gehalt nachgewiesen werden ($p < 0.05$). Für die übrigen Rezeptorkombinationen (ER+PR–, ER–PR+, ER–PR–) ergab sich kein solcher Zusammenhang.
Dieses Ergebnis stimmt überein mit den Berichten von *McGuire 1975* und *Raynaud 1977* über eine positive Korrelation zwischen dem ER und PR-Gehalt.

7.2.2. Patientenalter

Bei zunehmendem Patientenalter ergab sich ein statistisch signifikanter Anstieg des ER-Gehaltes. Eine solche Beziehung konnte für den PR-Gehalt nicht nachgewiesen werden.
Entsprechende Ergebnisse wurden oft beschrieben, unter anderem durch *McGuire 1975, Chester 1975, Allegra et. al. 1979, Martin et. al. 1979.*

7.3. Faktoren ohne Einfluß auf den Rezeptorstatus

7.3.1. Tumorgröße

7.3.2. Lymphknotenbefall

Das Ausmaß des histologischen Lymphknotenbefalls und die Tumorgröße haben keinen Einfluß auf den Rezeptorstatus.
Diese Ergebnisse decken sich mit den Untersuchungen von *Leclercq 1975, McGuire 1978*, sowie *Heuson et. al. 1975.*

7.4. Rezeptorkombination und Menopausenstatus

Tab. 3 zeigt die Verteilung der Rezeptoren in Abhängigkeit vom Menopausenstatus.

Tab. 4 zeigt im Vergleich hierzu die Verteilung der Rezeptoren bei den verschiedensten Untersuchern.

Beträchtliche Unterschiede bestehen in der Literatur bei der Häufigkeit von positiven ER und PR innerhalb der prä- und der postmenopausalen Patientengruppe.

Die Ergebnisse schwanken dabei bei pos ER prämenopausal zwischen 29 % und 71 % *(Kiang und Kennedy 1977, McGuire 1980),* postmenopausal zwischen 52 % und 78 % *(Jonat und Maass 1978, McGuire 1980);*

und bei positivem PR prämenopausal zwischen 27 % und 65 % *(Allegra et. al. 1979, Koenders et. al. 1980)* und postmenopausal zwischen 38 % und 58 % *(Allegra et. al. 1979, McGuire 1980).*

Die eigenen Ergebnisse liegen mit positivem ER prämenopausal 48 % und postmenopausal 58.5 %, sowie positivem PR prämenopausal 58 % und postmenopausal 53.9 % innerhalb der angegebenen „Grenzwerte".

Im Vergleich mit der zitierten Literatur ist aber der hohe Anteil der Rezeptorkombination ER−/PR+ auffällig. Das relativ kleine Kollektiv (n = 96) scheint als Erklärung eher geboten.

Auffällig ist der mit 70.6 % positive PR hohe Anteil in der Follikelphase, gegenüber dem niedrigen Anteil von 42.8 % positive PR in der Lutealphase. Dies ist am ehesten im Sinne einer Hemmung durch den Einfluß von Progesteron zu werten *(Bhakoo 1977* und *Polow 1977.)*

8. Zusammenfassung

Bei 96 Patientinnen mit erstmalig entdecktem Mammacarcinom und bei 102 Patientinnen mit benignen Brustveränderungen wurden jeweils die verschiedenen Plasmahormonspiegel (Östradiol, Progesteron, FSH, LH und Prolaktin) untersucht, wobei man bei den Mammacarcinompatientinnen zusätzlich im entnommenen Tumorgewebe auch noch die Östradiol- und Progesteronrezeptoren bestimmte.
Zuerst konnte aufgezeigt werden, daß sich Patientinnen mit benignen Brustveränderungen im Bezug auf das hormonelle Milieu nicht von der Gesamtheit der Mammacarcinompatientinnen unterscheiden, ebensowenig wie von den nach Rezeptorstatus unterteilten Gruppen der Carcinompatientinnen.
Zum weiteren ergab der Vergleich der nach Rezeptorstatus unterteilten Gruppen innerhalb der Carcinompatientinnen keine wesentlichen Auffälligkeiten was die peripheren Plasmahormonspiegel anbelangt. Im einzelnen läßt sich sagen, daß sich Mammacarcinompatientinnen mit positivem ER-Status hormonell nicht von solchen mit negativem ER-Status unterscheiden und daß sich die hormonellen Werte von Patientinnen in der Postmenopause fast völlig entsprechen, obwohl unterschiedliche Rezeptorkombinationen (ER+PR+, ER+PR−, ER−PR+, ER−PR−) vorliegen. Lediglich gegenüber der Kombination ER+PR+ zeigt die Kombination ER−PR+ einen höheren LH-Spiegel und die Kombination ER−PR− einen höheren Prolaktinspiegel.
Um die Zusammenhänge weiter zu klären, wurden unter dem Gesichtspunkt, ob ein bestimmtes stimulierendes hormonelles Milieu für das Verhältnis der beiden untersuchten Rezeptoren zueinander maßgebend ist, die Mammacarcinompatientinnen in Gruppen unterteilt, denen verschiedene Verhältnisse der absoluten Rezeptorwerte zugrunde lagen.
Als Zuordnungskriterium diente folgender Quotient: F = ER:PR für PR ≠ O
So ergaben sich folgende Gruppen:
Gruppe 1: ER>PR wenn F>2
Gruppe 2: ER~PR wenn 0,5<F<2
Gruppe 3: ER<PR wenn F<0,5
Der Vergleich dieser Gruppen untereinander erbrachte (bis auf eine Ausnahme) ebenso keinerlei Unterschiede im hormonellen Milieu.
Bei einer anderen Differenzierung der Carcinompatientinnen stellte sich jedoch heraus, daß solche mit positivem PR-Status gegenüber denen mit negativem PR-Status in der Follikelphase signifikant höhere Plasmaspiegel von E_2 ($p = 0,05$), Progesteron ($p = 0,04$) und FSH ($p = 0,04$) zeigen, sowie in der Postmenopause signifikant niedrigere Plasmaspiegel von Prolaktin ($p = 0,02$).
Weiterhin gibt es keine Korrelation zwischen einzelnem peripheren Plasmahormon und dem zugehörigen Rezeptorwert; allerdings tendieren hohe E_2- und FSH-Spiegel zu einem positiven ER-Gehalt. Auch scheint die Synthese des PR in der Follikelphase eine Stimulation (70,6% positive PR), in der Lutealphase jedoch eine Hemmung (42,8% positive PR) zu erfahren.
Unter der Fragestellung, ob die beiden Rezeptortypen untereinander zusammenhängen, konnte für die Rezeptorkombination ER+PR+ ein signifikanter Anstieg des ER-Gehaltes bei zunehmendem PR-Gehalt nachgewiesen werden ($p<0,05$); für die übrigen Kombinationen ergab sich kein solcher Zusammenhang.
Bei unserer Untersuchung fanden sich zusätzlich auch noch folgende Zusammenhänge zwischen nichthormonellen Faktoren und dem Rezeptorstatus:
Zum ersten stieg der ER-Gehalt bei zunehmendem Patientenalter signifikant an ($p<0,05$), wobei aber eine solche Beziehung für den PR-Gehalt nicht bestand.
Zum zweiten hatten das Ausmaß des histologischen Lymphknotenbefalls und die Tumorgröße keinen Einfluß auf den Rezeptorstatus.

9. Literaturübersicht

1. ALLEGRA, J. C., M. E. LIPPMAN, E. B. THOMPSON, R. SIMON, B. BARLOCK, L. GREEN, K. K. HUFF, S. C. DoHMT AITKEN:
Distribution frequency and quantitative analysis of estrogen, progesterone, androgen and glucocorticoid receptors in human breast cancer.
Cancer Research 39 (1979) 1447

2. BHAKOO, H. S., and KATZENELLENBOGEN, B. S.:
Progesterone Antagonism of Estradiol Stimulated Uterine "Induced Protein" Synthesis.
Med. Cellular Endocrinol. 8 (1977) 105–120

3. BORKOWSKI, A., L'HERMITE, M., DOR, P., LONGERAL, E., ROZENCZWEIG, M., MUQUARDT, C. and VAN CANTER, F.:
Steroid sex hormones and prolactin in postmenopausal women with generalized mamnary carcinoma during prolonged dexanethasone treatment.
J. Endocrinol. 73 (1977) 235

4. BOYNS, A. R., COLE, E. N., GRIFFITHS, K., ROBERTS, M. M., BUCHAN, R., WILSON, P. G. and FORREST, A. P. M.:
Plasma prolactin in breast cancer
Eur. J. Cancer 9 (1973) 99

5. BULBROOK, R. D.:
Tests of prediktion.
In: H. Atkins: The treatment of breast cancer.
Medical and Technical Publ., Lancaster (GB) 1974

6. BULBROOK, R. D., MOORE, J. W., CLARK, G. M. G., WANG, D. Y., TONG, D. and HAYWARD, J. L.:
Plasma estradiol and progesterone levels in women with varying degrees of risk of breast cancer.
Eur. J. Cancer 14 (1978) 1369–1375.

7. CHESTER, Z., FEHERTY, P., KELLIE, A. E., RALPHS, D. N. L.:
Estrogen receptor in primary breast tumors in relation to the stage and progression of the disease.
In: W. L. McGuire, P. P. Carbone, E. P. Vollmer: Estrogen receptors in human breast cancer.
Raven Press, New York 1975

8. DRAFTA, D., SCHINDLER, A. E., MILCU ST. M., KELLER, E., STROE, E., HORODNICEANU, E. and BALANESCU, I.:
Plasma hormones in pre- und post-menopausal breast cancer.
J. steroid. Biochem. 13 (1980) 793–802.

9. DRAFTA, D., A. PRISCU, E. NEASCSU, M. GANGURA, A. E. SCHINDLER, E. STROE, C. ANGHEL and G. PANAITESCU:
Estradiol and Progesterone receptor levels in human breast cancer in relation to cytosol and plasma estrogen level.
J. steroid biochem. 18 (1983) 459–463

10. EORTC Breast Co-operativ Group: Revision of the Standards for the Assessment of Hormone Receptors in Human Breast Cancer.
Europ. J. Cancer 16 (1980) 1513

11. FABER, L. E., SAFFRAN, J., CHEN, T. J., LEAVITT, W. W.
Mammalian progesteron receptors: biosynthesis, structure and nuklear binding.
In: K. M. J. Menon, J. R. Reel: Steroid hormone action and cancer.
Plenum Press, New York – London 1976

12. FAZEKAS, A. G., MacFARLANE, J. K.:
Macromolecular binding of glucocorticoids in human mammary carcinoma.
Cancer Res. 37 (1977) 640

13. FISHMAN, J., NISSELBAUM, J., MENENDEZ-BOTET, C. J. and SCHWARTZ, M. K.:
Estrone and estradiol content in human breast tumors: relationship to estradiol receptors.
J. steroid. Biochem. 8 (1977) 893–896.

14. FRANKS, S., RALPHS, D. N. L., SEAGROATT, V. and JACOBS, H. S.:
Prolactin concentrations in patients with breast cancer.
Br. Med. J. 4 (1974) 320

15. FREIFELD, M. L., FEIL, P. D., BARDIN, C. W.:
The in vivo regulation of the progesterone "receptor" in guinea pig uterus, dependence on estrogen and progesterone.
Steroids 23 (1974) 93

16. FRIESEN, H., HWANG, P.:
Human prolactin.
Annu. Rev. Med. 24 (1973) 251

17. GORAL, J. E., Wittliff, J. L.:
Characteristics of progesterone-binding components in neoplastic mammary tissues of the rat.
Cancer Res. 36 (1976) 1886

18. HEUSON, J. C., LECLERCQ, G., LONGEVAL, E., DEBOEL, M. C., MATTHEIEM, W. H., HEIMANN, R.:
Estrogen receptors, prognostic significance in breast cancer.
In: W. L. McGuire, P. P. Carbone, E. P. Vollmer: Estrogen receptors in breast cancer.
Raven Press, New York 1975

19. HILL, P., WYNDER, E. L., HELMAN, P., HICKMAN, R., RONA, G. and KUNO, K.:
Plasma hormone levels in different ethnic populations of women.
Cancer Res. 36 (1976) 2297–2301

20. HOLTKAMP, W., H.-E. WANDER, H. RAUSCHECKER, G. A. NAGEL
Hyperprolaktinämie: Ein neuer Indikator für Tumorprogression Ld Prognose bei Mammacarcinom.
Schw. med. Wschr. (in Druck 1984)

21. HORWITZ, K. B., McGUIRE, W. L.:
Specific progesterone receptors in human breast cancer.
Steroids 25 (1975) 497

22. HORWITZ, K. B., COSTLOW, M. E., McGUIRE, W. L.:
MCF-7: a human breast cancer cell line with estrogen, androgen, progesterone and glucocorticoid receptors.
Steroids 26 (1975 a) 785

23. HORWITZ, K. B., McGUIRE, W. L., PEARSON, O. H., SEGALOFF, A.:
Predicting response to endocrine therapy in human breast cancer: a hypothesis.
Science 189 (1975 b) 726

24. JONES, M. K., RAMSAY, I. D., BOOTH, M. and COLLINS, W. P.:
Hormone concentration in postmenopausal patients with breast cancer.
Clin, Oncol. 3 (1977) 177

25. KOENDERS, A. J. M., L. V. M. BEEX, TH. J. BENRAAD:
Steroid hormone receptors in human breast cancer.
In: Perspectives in Steroid Receptor Research, Ed. F. Bresciani.
Raven Press, New York (1980) 247

26. KWA, H. G., ENGELSMANN, E., DeJONG-BAKKER, M., and CLETON, F. J.:
Plasmaprolactin in human breast cancer
Lancet 1 (1974) 433

27. KWA, H. G., CLETON, F., DeJONG-BAKKER, M., BULBROOK, R. D., HAYWARD, J. L., WANG, D. Y.:
Plasma prolactin and its relationship to risk factors in human breast cancer.
Int. J. Cancer 17 (1976) 441

28. KIANG D. T., B. J. KENNEDY
Factors affecting estrogen receptors in breast cancer
Cancer (Philad.) 40 (1977) 1571

29. LECLERCQ, G., HEUSON, J. C., DEBOEL, M. C., MATTHEIEM, W. H.:
Oestrogen receptors in breast cancer, a changing concept.
Brit. med. J. 1 (1975) 185

30. LIPPMANN, M. E., J. C. ALLEGRA
Quantitative estrogen receptor analyses
Cancer 46 (1980) 2829–2834

31. MAASS, H., W. JONAT:
Steroidrezeptoren in Mammakarzinomen. Bericht über ein Consensus-Meeting im National Institute of Health, Bethesda. USA.
Geburtshilfe u. Frauenheilk. 39 (1979) 761–764

32. MAILLOT, K. von, H. H. GENTSCH, W. GUNSELMANN:
Steroid receptors in tumors of tissues generally considered to be hormone-independent.
J. Cancer Res. Clin. Oncol. 93 (1979) 77–84

33. MAINWARING, W. I. P.:
The relevance of studies on androgen action to prostatic cancer.
In: K. M. J. Menon, J. R. Reel: Steroid hormone action and cancer.
Plenum Press, New York – London 1976

34. MALARKEY, W. B., SCHROEDER, L. L., JAMES, A. G., PIPERS, F. S. and STEVENS, U. C.:
Twenty-four hour concentrations of various pituitary and steroid hormones in women with breast cancer.
In: Endocrine Society Porceedings (abstract 416) (1976)

35. MARTIN, P. M., P. M. ROLLAND, J. JACQUEMIER, B. M. ROLLAND, M. TOGA:
Multiple steroid receptors in human breast cancer.
Cancer Chemother. Pharmacol 2 (1979) 107

36. MATSUMOTO, K., H. OCHI, Y. NOMURA, O. TAKATANI, M. IZUO, R. OKAMOTO, H. SUGANO:
Progesterone and estrogen receptors in Japanese breast cancer
In: McGuire, E. L. (ed) Hormones, receptors, and breast cancer
Raven Press, New York (1978) 43–58

37. MAUVAIS-JARVIS P., WARE, R., STERKERS, N., OHLGIESSER, C. et TAMBORINI A.:
Corps Jaue inadequat et mastopathies.
Ann. Endocr. (Paris) 37 (1976) 347–354.

38. MAY-LEVIN, R., J. C. DELARUE, C. BOHUON, G. CONTESSO:
Estrogen and progesterone cytosol receptors in human malignant and benign breast lesias.
In: Mayer, M., S. Saez, B. Stoll (ed) Hormone deprivation in breast cancer
Rev. endocrine-related Cancer (1978) 68–75

39. McFADYEN, I. J., PRESCOTT, R. J., GROOM, G. V., FORREST, A. P. M., GOLDER, M. P., FAHMY, D. R.:
Circulating hormone concentrations in women with breast cancer.
Lancet 1 (1976) 1100

40. McGUIRE, W. L.:
Advanced breast cancer: prediction of response to therapy
Abstract. XIIth International Cancer Congress Buenos Aires 1978

41. McGUIRE, W. L.:
Steroid receptors and clinical breast cancer.
In: Perspectives in Steroid Receptor Research. Ed. F. Bresciani
Raven Press, New York (1980) 239

42. McGUIRE, W. L., CARBONE, P. P., VOLLMER, E. P.:
Estrogen receptors in human breast cancer.
Raven Press, New York 1975

43. McGUIRE, W. L., CHAMNESS, G. C., COSTLOW, M. E., SHEPHERD, R. E.:
Hormone dependence in breast cancer.
Metabolism 23 (1974) 75

44. McGUIRE, W. L., K. B. HORWITZ, O. H. PEARSON, A. SEGALOFF:
A current status of estrogen and progesterone receptors in breast cancer
Cancer 39 (1977) 2934

45. MILGROM, E., THI, L., ATGER, M. and BAULIEU, E. E.:
Mechanism Regulating the Concentration and the Conformation of Progesterone Receptor(s) in the Uterus.
J. Biol. Chem. 248 (1973) 6366–6374

46. MITTRA, I., HAYWARD, J. L., and McNEILLY, A. S.:
Hypothalamic-pituitary-prolactin axis in breast cancer.
Lancet 1 (1974) 889

47. MÜHLBOCK, O.:
Role of hormones in the etiology of breast cancer.
J. nat. Cancer Inst. 48 (1972) 1213

48. NOMURA, Y., KOBAYASHI, S., TAKATANI, I., SUGANO, H., MATSUMOTO, D. and McGUIRE, W. L.:
Estrogen receptor and endocrine responsiveness in Japanese versus American breast cancer patients.
Cancer Res. 37 (1977) 106–110.

49. PERSIJN, J. P., KORSTEN, C. B., ENGELSMAN, E.:
Oestrogen and androgen receptors in breast cancer and response to endocrine therapy.
Brit. med. J. 4 (1975) 503

50. POLLOW, K., SCHMIDT-GOLLWITZER, M., and NEVINNY-STICKEL, J.:
Progesterone Receptors in Normal Human Endometrium and Endometrium Carcinoma
In: W. L. McGuire, J. P. Raynaud, and E. E. Baulieu (eds.), Progesterone Receptors in Normal and Neoplastic Tissues
Raven Press, New York (1977) 313–338

51. POORTMAN, J., PRENEN, J. A. C., SCHWARZ, F., THIJSSEN, J. H. H.:
Interaction of Δ^5-androstene-3ß, 17ß-diol with estradiol and dihydrotestosterone in human myometrial and mammary cancer tissue.
J. clin. Endocrin. Metab. 40 (1975) 373

52. RAO, B. R., WIEST, W. G., ALLEN, W. M.:
Progesterone receptor in rabbit uterus. Characterization an 17-ß-estradiol augmentation.
Endocrinology 92 (1973) 1229

53. RAYNAUD, J. P., OJASOO, T., DELARUE, J. C., MAGDELENAT, H., MARTIN, P. and PHILIBERT, D.:
Estrogen und progestin receptors in human breast cancer. In Progesterone Receptors in Normal and Neoplastic Tissues (Edited by W. L. McGuire, J. P. Raynaud and E. E. Baulieu).
Raven Press, New York (1977) 171–191

54. ROUSSEAU, G. G., BAXTER, J. D., TOMKINS, G. M.:
Glucocorticoid receptors: relations between steroid binding and biological effects.
J. molec. Biol. 67 (1972) 99

55. SAEZ, S., MARTIN, P. M. and CHOUVET, C. D.:
Estradiol and progesterone receptor levels in human breast adenocarcinoma in relationship to plasma estrogen and progesterone levels.
Cancer Res. 38 (1978) 3468–3473.

56. SAKAI, E and SAEZ, S.:
Existence of Receptors Bound to Endogenous Estradiol in Breast Cancers of Pre-Menopausal and Post-Menopausal Women.
Steroids 27 (1976) 99–110

57. SARFE, M. and GORSKI, J.:
Control of Estrogen Binding Protein Concentration under Basal Condition and after Estrogen Administration.
Biochemistry 10 (1971) 2557–2563

58. SHERMAN, B. M. and KORENMAN, S. G.:
Inadequate corpus luteal function a pathophysiological interpretation of human breast cancer epidemiology.
Cancer 33 (1974) 1306–1312.

59. SHETH, N. A., RANADINE, K. J., SURAIYA, J. N. and SHETH, A. R.:
Circulating levels of prolactin in human breast cancer
Br. J. Cancer 32 (1975) 160

60. SITRUK-WARE, L. R., STERKERS, N., MOWSZOWICZ, I. and MAUVAIS-JARVIS, P.:
Inadequate corpus luteal function in women with benign breast diseases.
J. clin. endocr. Metab. 44 (1977) 771–774.

61. SKINNER, L. G., ENGLAND, P. C., COTTRELL, K. M. and SELWOOD, R. A.:
Serum östradiol-17ß in normal premenopausal women and in patients with benign and malignant breast disease.
Br. J. Cancer 30 (1974) 176

62. SMITHLINE, F., SHERMAN, L., KOLODNY, H. D.:
Prolactin and breast cancer.
New Engl. J. Med. 292 (1975) 784

63. STADEL, B. V.:
Dietary iodine and risk of breast, endometrial and ovarian cancer.
Lancet 1 (1976) 890

64. STOLL, B. A.:
Hormonal management in breast cancer.
Pitman Medical Publishing Company, London 1969

65. TRAMS, G., MAASS, H.:
Nachweis von Androgen-Rezeptoren in menschlichen Mamma-Karzinomen.
Arch. Gynäk. 219 (1975) 172

66. TRAMS, G., ENGEL, B., LEHMANN, F., MAASS, H.:
Specific binding of oestradiol in human uterine tissue.
Acta endocrin. (Kbh.) 72 (1973) 351

67. TERENIUS, L.:
Estrogen and progestogen binders in human and rat mammary carcinoma.
Europ. J. Cancer 9 (1973) 291

68. TURKINGTON, R. W.:
Multiple hormonal interactions. The mammary gland.
In: G. Litwack: Biochemical interactions of hormones.
Academic Press, New York – London 1972

69. WAGNER, R. K., JUNGBLUT, P. W.:
Oestradiol- and dihydrotestosterone receptors in normal and neoplastic human mammary tissue.
Acta endocrin. (Kbh.) 82 (1976) 105

70. WANDER, H.-E., G. A. NAGEL, H.-Ch. BLOSSEY:
Medroxyprogesteronacetat (MAP) und Aminoglutethimid (AG) beim metastierenden Mammakarzinom.
Onkologie, Sondernummer zu Band 5 (1982) 28–33

71. WANG, D. Y., GOODWIN, P. R., BULBROOK, R. D. and HAYWARD, J. L.:
Plasma FSH and LH in postmenopausal women with breast cancer.
Eur. J. Cancer. 12 (1976) 305–311.

72. von WERDER, K.:
Hormonale Therapie des metastasierenden Mammakarzinoms.
Med. Klin. 71 (1976) 313

73. WILSON, R. G., BUCHAM, R., ROBERTS, M. M., FORREST, A. P. M., BOYNS, A. R., COLE, E. N. and GRIFFITHS, K.:
Plasma prolactin and breast cancer.
Cancer 33 (1974) 1325–1327.

74. WITTLIFF, J. L., MEHTA, R. G., BOYD, P. A., GORAL, J. E.:
Steroid-binding proteins of the mammary gland and their clinical significance in breast cancer.
Toxicol. Environ. Health 1 (1976) 231

75. WITTLIFF, J. L., MEHTA, R. G., KUTE, T. E.:
Interaction of R5020 with binding sites in normal and neoplastic mammary tissues.
In: W. L. McGuire, J.-P. Raynaud, E.-E. Baulieu: Progesteron receptors in normal and neoplastic tissues.
Raven Press, New York 1977

76. ZUMOFF, B., FISHMAN, J., BRADLOW, H. L., HELLMAN, L.:
Hormone profiles in hormone-dependent cancers.
Cancer Res. 35 (1975) 3365

77. ZUMOFF, B.:
Plasma hormone concentrations in human breast and prostate cancer.
In Endocrine Control in Neoplasia (Edited by R. K. Sharma and W. E. Criss).
Raven Press, New York (1978) 349–367

Lebenslauf

Am 24.9.1959 wurde ich, Roland Kern, als Sohn des Karl Kern und der Gretel Kern, geb. Kern in Tübingen geboren.

Im Herbst 1966 wurde ich in die Volksschule Walddorf eingeschult. 1969 erfolgte der Wechsel auf das Albert-Einstein-Gymnasium nach Reutlingen. Dort konnte ich das Abitur am 22. Mai 1978 ablegen.

Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Universität Tübingen zum Wintersemester 78/79. Ärztliche Vorprüfung am 26. August 1980. Es folgte das Bestehen des 1. Abschnitts der ärztlichen Prüfung am 27. August 1981. Der zweite Teil konnte schließlich am 20. März 1984 abgelegt werden. Anschließend Praktischer Jahr Student am Kreiskrankenhaus Reutlingen mit Wahlfach Pädiatrie. Der 3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung wurde am 30. April 1985 bestanden. Approbation als Arzt am 7. Mai 1985. Seit 1. Juni 1985 als Assistenzarzt im Tropenheim Tübingen tätig.

Druck Köhler Tübingen